
Aus der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Rainer Moosdorf

des Fachbereichs Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit der Asklepios Klinik Melsungen,
Abteilung für Innere Medizin
Chefarzt Dr. med. Gunther Claus
und dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort: Marburg

**Beurteilung eines Screeningverfahrens zur Bestimmung
des HbA_{1c} im Rahmen einer Untersuchung zur
Sekundärprävention in Bezug auf das Disease-
Management-Programm Koronare Herzkrankheit**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten
Humanmedizin dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von Ramona Ossowski
aus Homberg/Efze

Marburg 2016

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
13.12.216

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Herr Prof. Dr. Helmut Schäfer

Referent: Herr Prof. Dr. Rainer Moosdorf

1. Korreferent: Herr Prof. Dr. Dr. Kann

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	4
1.1	Allgemeines	4
1.2	Definition der Koronaren Herzkrankheit	6
1.3	Epidemiologie der Koronaren Herzkrankheit	7
1.4	Nicht-modifizierbare Risikofaktoren der Koronaren Herzkrankheit	7
1.4.1	Alter	7
1.4.2	Geschlecht	8
1.5	Modifizierbare Risikofaktoren für die Koronare Herzkrankheit	9
1.5.1	Hypertonie.....	10
1.5.2	Blutfette.....	15
1.5.3	BMI und Bauchumfang	20
1.5.4	Gestörter Glukose-Metabolismus	21
1.5.5	Rauchen.....	24
1.6	DMP-Definition	25
1.7	DMP in Deutschland.....	26
1.8	DMP KHK.....	29
1.9	Effektivität des DMP KHK	32
1.10	Fragestellung des Dissertationsvorhabens	33
2	Material und Methoden.....	34
2.1	Einschluss- und Ausschlusskriterien.....	34
2.2	Laborchemische Methoden	35
2.2.1	Cobas INTEGRA® 400 plus von Roche® [56].....	35
2.2.2	ADAMS A1c HA-8160 von Arkray®	40
2.2.3	DCA Vantage von Siemens®	40
2.3	Statistische Auswertung	41
3	Ergebnisse	43

3.1	Geschlechter-Verteilung.....	43
3.2	Altersverteilung	44
3.3	Erkrankungsdauer	45
3.4	AC(V)B versus PTCA	46
3.5	Medikation.....	47
3.6	BMI	50
3.7	Blutdruck und Herzfrequenz	52
3.8	Lipid-Werte	53
3.9	HbA _{1c}	55
3.10	Übersichtstabelle der Ergebnisse	57
3.11	Vergleich der HbA _{1c} Messungen.....	58
4	Diskussion.....	59
4.1	Einführung.....	59
4.2	Geschlechter- und Altersverteilung, Dauer der Erkrankung	59
4.3	AC(V)B versus PTCA	60
4.4	Medikation.....	61
4.5	BMI	64
4.6	Blutdruck und Herzfrequenz	65
4.7	Lipid-Werte	66
4.8	HbA _{1c}	68
4.9	Zusammenfassende Bewertung des Disease-Management-Programms für Koronare Herzkrankheit	70
4.10	Vergleich der HbA _{1c} -Messungen.....	72
5	Zusammenfassung	74
6	Summary.....	75
7	Literaturverzeichnis	77
8	Abbildungs-und Tabellenverzeichnis	85
9	Abkürzungsverzeichnis.....	87

10	Einheitenverzeichnis.....	90
11	Verzeichnis der akademischen Lehre	91
12	Danksagung.....	92

1 Einleitung

1.1 Allgemeines

Kardiovaskuläre Erkrankungen führen in Deutschland, wie auch in anderen Industrienationen die Todesursachen-Statistiken an. Die Koronare Herzkrankheit (KHK) steht an erster Stelle, gefolgt vom akuten Myokardinfarkt bei den Männern an zweiter Stelle und bei den Frauen auf dem dritten Rang [64]. Die Ursachen für die Koronare Herzkrankheit sind schon seit einiger Zeit bekannt: 1948 startete in Framingham eine Querschnittsstudie, die es sich zum Ziel gesetzt hatte, mehr als 6.000 Probanden über 20 Jahre zu begleiten und zu untersuchen. Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen Faktoren wie der arteriellen Hypertonie oder dem Gewicht und der Inzidenz der KHK [15].

Bei Betrachtung der Entwicklung des Body-Mass-Index (BMI) über mehrere Jahrzehnte lässt sich feststellen, dass der mediane BMI im Jahr 1960 noch bei 21 kg/m², im Jahr 2000 schon bei 26 kg/m² lag. Setzt sich dieser Trend fort, kann man 2040 von einem durchschnittlichen BMI ausgehen, der bei 30 kg/m² liegt [46].

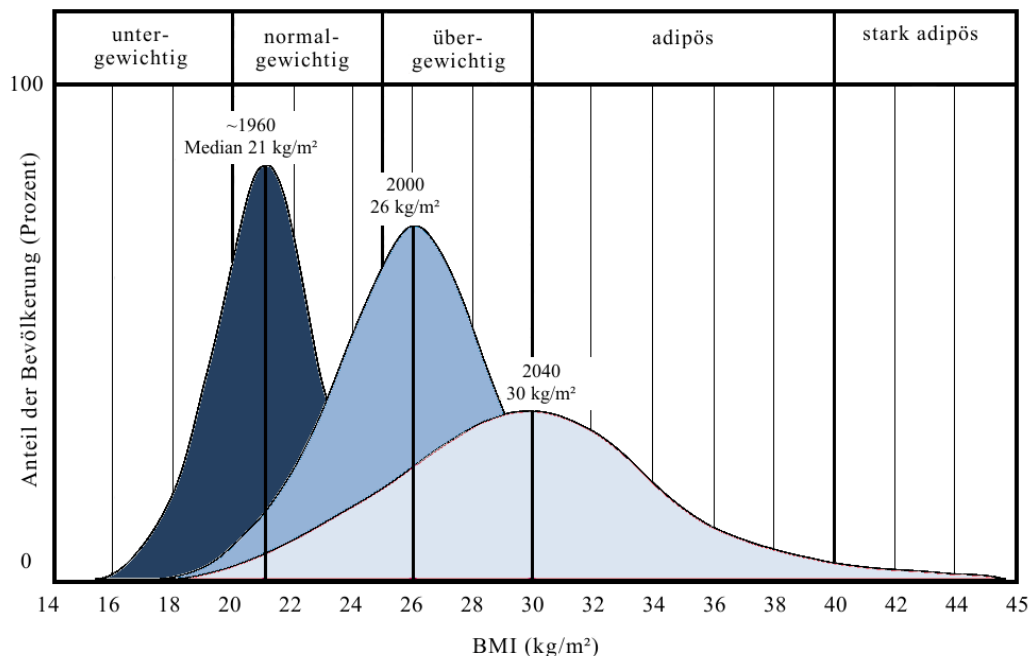


Abbildung 1: Entwicklung des BMI zwischen 1960 und 2040. Modifiziert nach Müller et al. [46]

Hieraus lässt sich ableiten, dass die Bedeutung kardiovaskulärer Erkrankungen und damit auch die Auseinandersetzung mit deren Ursachen, immer weiter zunehmen wird. Aus diesem Grund ist es wichtig Behandlungskonzepte zur Hand zu haben, die vor allem an den modifizierbaren Risikofaktoren angreifen. Welchen Wert der Therapieansatz der Risikofaktoren-Modifikation hat, konnte in der COURAGE-Studie gezeigt werden: Eine optimale medizinische Therapie mit Pharmaka und Lebensstil-Anpassung gegenüber einer perkutanen koronaren Intervention (PTCA) mit optimaler medizinischer Therapie bringt dem Patienten längerfristig den gleichen Zuwachs an Lebensqualität [70]. Durch eine gute Sekundärprävention kann die Mortalität der Koronaren Herzkrankheit gesenkt werden: Eine amerikanische Studie aus dem Jahr 2000 belegt, dass die Mortalitätsrate pro 100.000 Einwohner um rund 342 Sterbefälle seit 1980 zurückgegangen sei. 90% dieses Rückgangs wird auf die Behandlung mit den bekannten medizinischen Maßnahmen zurückgeführt [24]. Dazu gehört auch das Erkennen von Patienten mit gestörtem Glukose-Metabolismus. Der gestörte Glukose-Metabolismus ist per se schon ein wichtiger Risikofaktor, korreliert aber auch mit dem Auftreten weiterer Risikofaktoren der Koronaren Herzkrankheit [34]. Der HbA_{1c} ist ein guter Marker hierfür. Die vorliegende Arbeit untersucht daher, ob ein Immunoassay zur Bestimmung des HbA_{1c} ein mögliches Screening-Verfahren darstellt und den gängigen laborchemischen Methoden überlegen ist.

In Deutschland gibt es seit Mai 2003 das Disease-Management-Programm (DMP) Koronare Herzkrankheit der gesetzlichen Krankenkassen. Durch die Einführung soll die Effektivität und Qualität der Behandlung der Koronaren Herzkrankheit gesteigert werden [10]. Im Rahmen vorliegenden Arbeit wird untersucht, ob die Teilnahme an einem Disease-Management-Programm zu einer Optimierung in der Therapie der Koronaren Herzkrankheit führt. Zu diesem Zweck wird in einer Untersuchungsstudie die Verringerung von Risikofaktoren, wie zum Beispiel die Höhe des HbA_{1c}, als Marker für den Glukose-Metabolismus, bestimmt.

Ziel der Arbeit ist zum einen der Vergleich zweier verschiedener HbA_{1c}-Messungen und zum anderen die Untersuchung auf einen signifikanten Unterschied in der Nachbehandlung zwischen Patienten, die innerhalb des Disease-Management-Programms Koronare Herzkrankheit nachuntersucht

werden und denen, die nicht in das Disease-Management-Programm aufgenommen wurden.

1.2 Definition der Koronaren Herzkrankheit

Es gibt international keine einheitliche Definition für die Koronare Herzkrankheit. Die Bundesärztekammer definiert sie in ihrer nationalen Versorgungsleitlinie folgendermaßen:

„Die Koronare Herzkrankheit (KHK) ist die Manifestation der Arteriosklerose an den Herzkranzarterien. Sie führt häufig zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot im Herzmuskel. Eine KHK ist mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko verbunden. Bei häufigem Auftreten von Angina-pectoris-Beschwerden ist die Lebensqualität vermindert.“[11]

Man unterscheidet zwischen stabiler und instabiler Angina Pectoris und dem akuten Koronarsyndrom. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich vordergründig mit der stabilen Angina Pectoris.

Eine geläufige Klassifikation der Angina pectoris ist die der Canadian Cardiovascular Society (CCS) [12]:

- CCS 0: asymptomatische Patienten
- CCS I: bei leichter Belastung wie Gehen oder Treppensteigen treten keine Beschwerden auf. Erst bei oder nach schwerer Belastung kommt es zu Symptomen
- CCS II: leichte Einschränkungen bei gewöhnlicher Belastung wie Gehen oder Treppensteigen. Beschwerden zum Beispiel auch bei niedrigen Temperaturen, Wind oder emotionalem Stress
- CCS III: Deutliche Einschränkungen bei gewöhnlicher Belastung, zum Beispiel beim Gehen eines Stockwerkes
- CCS IV: Keine physische Aktivität ohne Beschwerden, Beschwerden auch in Ruhe

1.3 Epidemiologie der Koronaren Herzkrankheit

In 2011 waren in Deutschland 8,3% der Todesursachen durch eine chronische KHK bedingt und damit die häufigste Todesursache. An zweiter Stelle der Todesursachenstatistik stand mit 6,1% der akute Myokardinfarkt [64].

Die Prävalenz der Erkrankung ist stark altersabhängig: Im Gesundheitssurvey des RKI von 2009 lag die Prävalenz unter allen Frauen bei 6,5% und unter allen Männern bei 9,2%. Die Prävalenz der KHK bei den Frauen, die älter als 65 Jahre sind, lag 2009 bei 19,1% und bei den Männern bei 28,3% [55]. Die Daten zeigen, dass die Koronare Herzkrankheit eine sogenannte Volkskrankheit darstellt. Da viele Risikofaktoren für die Erkrankung angreifbar und veränderbar sind, kann durch eine gute Primär-, vor allem aber auch Sekundärprävention ein Abfall der Morbiditäts- und Mortalitätsraten bewirkt werden.

1.4 Nicht-modifizierbare Risikofaktoren der Koronaren Herzkrankheit

1.4.1 Alter

Das Alter zählt zu den nicht modifizierbaren Risikofaktoren. Die Framingham-Heart-Study konnte zeigen, dass mit höherem Alter, unabhängig von anderen Risikofaktoren, das Risiko an einer Koronaren Herzkrankheit zu erkranken ansteigt. Dies gilt sowohl für Männer als auch für Frauen. Das Risiko für Frauen an einer Koronaren Herzkrankheit zu erkranken, lag dabei in jedem Alter unter dem Risiko der Männer. Ab 60 Jahren ist insbesondere bei Männern ein beschleunigter Anstieg des Risikos zu beobachten. Die Stichprobe schloss Raucher, Diabetiker und Hypertoniker aus. Für alle weiteren Risikofaktoren galt der nationale Standard-Referenzwert [44].

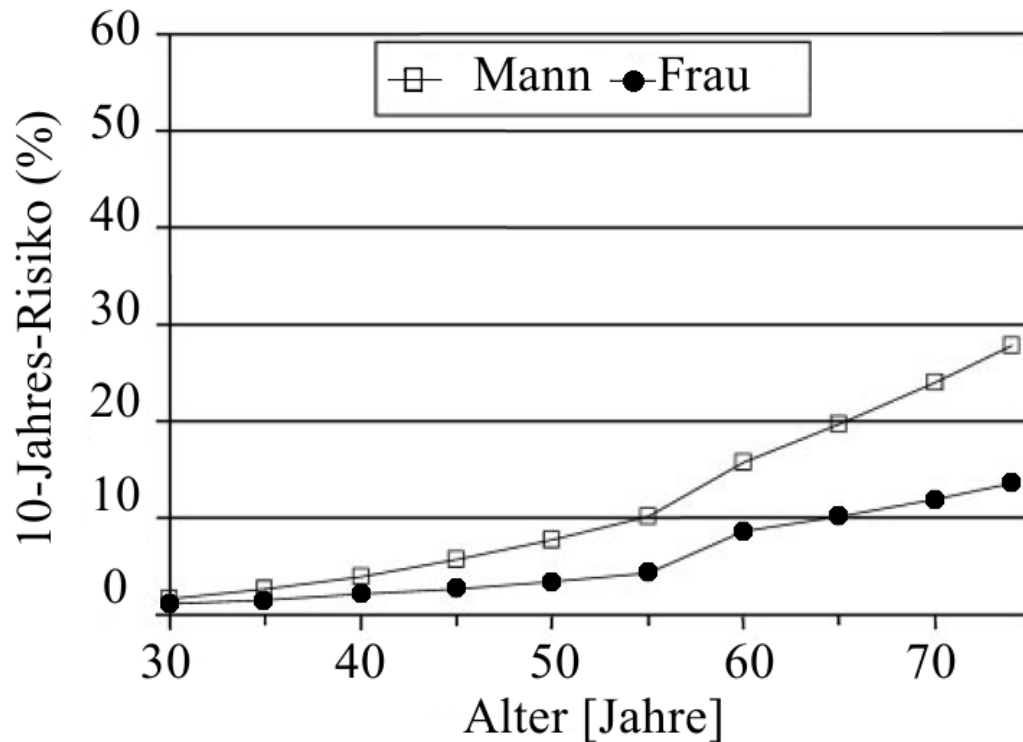


Abbildung 2: 10-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse hypothetischer Männer und Frauen verschiedenen Alters mit Risikofaktoren, die konstant dem nationalen Durchschnitt entsprechen (Nicht-Raucher, keine Diabetiker und keine bekannten Hypertoniker) basierend auf Daten der Framingham-Studie. Modifiziert nach Marma et al. [44]

1.4.2 Geschlecht

Das Risiko an einer Koronaren Herzkrankheit zu erkranken ist für Männer und Frauen unterschiedlich. Während 40-jährige Männer ein 48,6% Lebenszeitrisko für eine Koronare Herzkrankheit haben, liegt das Lebenszeitrisko bei 31,7% für 40-jährige Frauen [42]. Ein Grund hierfür liegt in der endogenen Östrogen-Produktion der prä-menopausalen Frauen: Östrogen bewirkt eine Hochregulation der LDL-Rezeptoren an den zellulären Membranen. Als Folge wird die LDL- und Cholesterin-Konzentration im Blut gesenkt [50]. Nach der Menopause steigt die LDL- und Cholesterin-Konzentration im Blut der Frauen an, sodass der protektive Effekt aufgehoben ist. Außerdem wird bei Frauen von einer erhöhten HDL-Konzentration im Vergleich zu Männern ausgegangen [57]. Desweiteren wirkt Östrogen protektiv, indem es die Proliferation der glatten Muskelzellen der Gefäße inhibiert und direkt vasodilatativ wirkt [67].

1.5 Modifizierbare Risikofaktoren für die Koronare Herzkrankheit

Die modifizierbaren Risikofaktoren sind von großer Bedeutung da hier primär- und sekundärpräventive Maßnahmen angreifen können und so das individuelle Risiko verändern. Die meisten modifizierbaren Risikofaktoren lassen sich unter dem Begriff des Metabolischen Syndroms zusammenfassen. Es gibt verschiedene Definitionen, die zwar auf den gleichen Säulen aufbauen, aber in ihren Details variieren. Die drei geläufigsten Definitionen stammen von der World Health Association (WHO), dem National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP: ATP III) und der European Group for the Study of Insulin Resistance. Im Folgenden wird ausschließlich auf die Definition der WHO eingegangen.

Die WHO definierte 1998 das Metabolische Syndrom als Glukose Intoleranz, oder Diabetes mellitus, oder Insulin Resistenz bzw. erhöhter Nüchternblutzucker zusammen mit mindestens zwei weiteren Faktoren nachfolgender Liste [1]:

- Arterielle Hypertonie $\geq 160/90$ mmHg
- Dyslipidämie: Serum Triglyceride ≥ 150 mg/dl; $\geq 1,7$ mmol/l und/oder niedriges Serum HDL < 35 mg/dl; $< 0,9$ mmol/l für Männer und 39 mg/dl bzw. $1,0$ mmol/l für Frauen
- Viszerale Adipositas: Taille/Hüfte Quotient bei Männern $> 0,9$, bei Frauen $> 0,85$ und/oder ein Body-Mass-Index (BMI) > 30 kg/m²
- Mikroalbuminurie $\geq 20\mu\text{g/min}$ oder Albumin/Kreatinin Ratio ≥ 20 mg/g

Die Prävalenz des metabolischen Syndroms verändert sich je nach verwendeter Definition um mehrere Prozentpunkte. 2005 untersuchte eine niederländische Studie die Prävalenz unter dem Aspekt verschiedener Definitionen. Nutzt man die WHO-Kriterien ergibt sich für Männer eine Prävalenz von 32% und für Frauen eine Prävalenz von 26%. An der Studie nahmen 615 Männer und 749 Frauen ohne Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen teil. Desweiteren wurde untersucht, wie groß das Hazard Ratio für eine kardiovaskuläre Erkrankung bei der jeweiligen Definition ist. Für Patienten, die nach Definition der WHO am Metabolischen Syndrom leiden, ergibt sich für Männer ein Hazard Ratio von 1,45 und ein Hazard

Ratio von 1,31 für Frauen. Der Einfluss des Alters wurde bei der Analyse herausgerechnet. Auch hier gab es wieder Unterschiede zwischen den einzelnen Definitionen [17].

1.5.1 Hypertonie

Hypertonie, insbesondere ein erhöhter systolischer Blutdruck erhöht das Risiko für eine myokardiale Ischämie [4]. Die WHO hat die arterielle Hypertonie im Jahr 1999 als einen systolischen Wert über 140 mmHg und einen diastolischen Wert über 90 mmHg definiert. Hier spricht man infolge von milder Hypertonie. Ab einem systolischen Wert über 160 mmHg und einem diastolischen Wert über 100 mmHg spricht man von mittlerer Hypertonie. Ein systolischer Wert über 180 mmHg und ein diastolischer Wert über 110 bedeuten eine schwere Hypertonie [72]. Man unterscheidet primäre bzw. essentielle und sekundäre Hypertonie. Bei der primären bzw. essentiellen Hypertonie kann man keine genaue Ursache benennen. Es ist allerdings bekannt, dass viele Faktoren eine Rolle bei der Einstellung des Blutdrucks spielen. Den größten Einfluss auf den Blutdruck haben ein balancierter Natrium- und Flüssigkeitshaushalt sowie der Vasotonus. Alle drei Einflussgrößen werden durch unsere Umwelt und genetische Voraussetzungen bestimmt und über hormonale, endokrine, parakrine und intrazelluläre Feedback-Schleifen kontrolliert [63].

Der sekundäre Hypertonus tritt als Folge einer anderen Erkrankung auf. Dies kann zum Beispiel ein Phäochromozytom oder eine Stenose der Arteria renalis sein.

In Deutschland liegt die Prävalenz arterieller Hypertonie bei 55% [54]. Die Koronare Herzkrankheit, also die arteriosklerotische Veränderung der Herzkranzgefäße ist die häufigste Todesursache, die mit arterieller Hypertonie in Zusammenhang steht [62]. Hierbei ist die Höhe des systolischen Blutdrucks ein guter Prädiktor des kardiovaskulären Risikos. Je höher der systolische Wert, desto höher das Risiko. Der diastolische Blutdruck verhält sich dagegen bei festgelegtem systolischen Wert invers: Je niedriger der diastolische Wert bei gleichem systolischen Wert, desto höher das kardiovaskuläre Risiko. Ein Blutdruck von 170/100 mmHg hat also ein besseres Risikoprofil als ein Blutdruck von 170/70 mmHg. Hieraus lässt sich rückschließen, dass die Blutdruck-

Amplitude, also die Differenz aus systolischem und diastolischem Blutdruck eine entscheidende Rolle spielt [4]. Sipahi et. al konnten im Jahr 2006 belegen, dass das Volumen arterioskleröser Plaques mit dem systolischen Blutdruck ansteigt und somit auch das Risiko für arteriosklerotische Veränderungen in den Herzkranzgefäßen steigt [62].

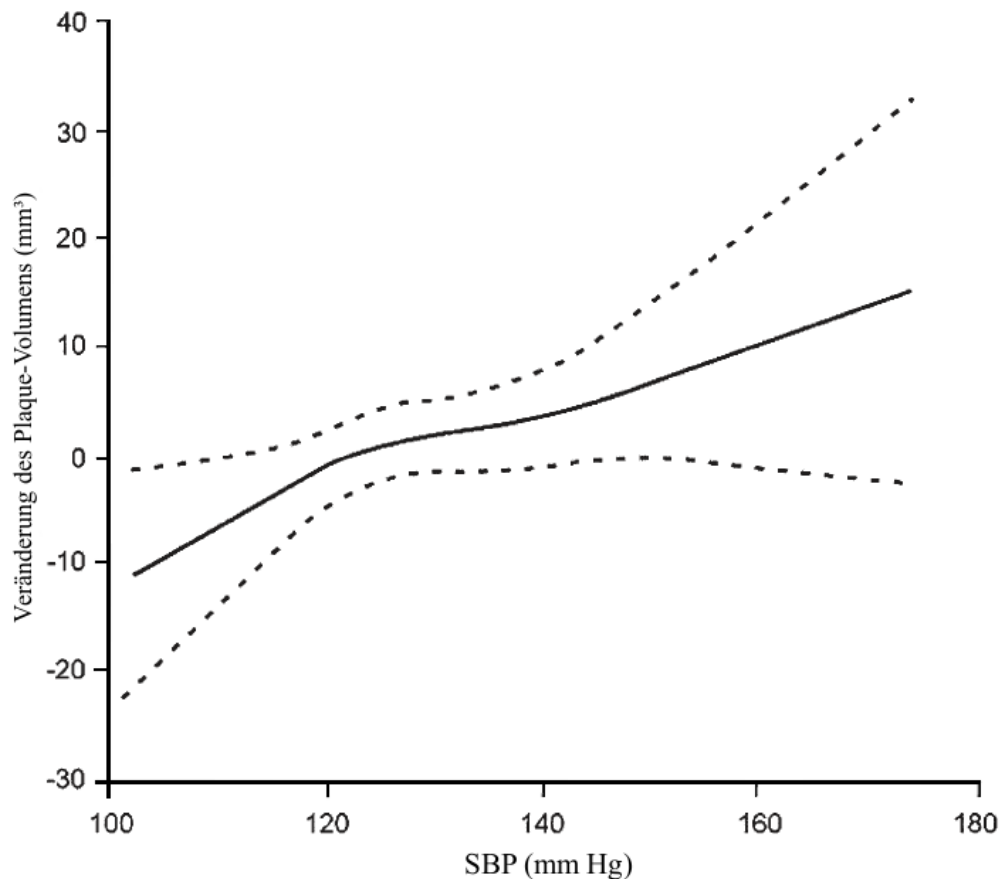


Abbildung 3: Zusammenhang zwischen systolischem Blutdruck (SBP) und Veränderungen im arteriosklerotischen Plaque-Volumen. Modifiziert nach Sipahi et al.[62]

Die deutsche Gesellschaft für Kardiologie gibt für Patienten mit Koronarer Herzkrankheit einen Zielblutdruck $\leq 140/90$ mmHg an. Neben Patienten mit diagnostizierter KHK richtet sich die Empfehlung auch an Diabetiker mit dem Ziel der Primärprävention sowie an Patienten mit Arteriosklerose in anderen Gefäßgebieten. Für Diabetiker sollte der Zielwert bei 135/85 mmHg, bei diabetischer Nephropathie bei 130/80 mmHg liegen [27].

Ford et al untersuchten die Veränderung der Mortalitätsrate zwischen 1980 und 2000. Es zeigte sich, dass im Jahr 1980 noch rund 543 von 100.000 Menschen an den Folgen einer KHK starben. Im Jahr 2000 lag die Mortalitätsrate bei rund 267 von 100.000 erwachsenen U.S.-Bürgern. Ford et al führten 20% des Rückgangs auf die Behandlung der arteriellen Hypertonie zurück [24].

Die Behandlung der arteriellen Hypertonie soll nach Meinung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zunächst durch allgemeine Maßnahmen erfolgen. Übergewicht sollte reduziert werden, da jedes Kilogramm eine Blutdrucksenkung um rund 2 mmHg bewirke. Desweiteren sollte regelmäßig Ausdauersport betrieben werden. Eine weitere Blutdrucksenkung kann durch Salzrestriktion und Alkoholkarenz versucht werden. Sollten diese Maßnahmen nicht ausreichen, muss eine medikamentöse Therapie eingeleitet werden [27]. Die Deutsche Hochdruckliga empfiehlt in ihren Leitlinien eine medikamentöse Therapie mit Beta-Blockern, ACE-Hemmern, AT1-Antagonisten und gegebenenfalls Calciumantagonisten. Das Ausmaß der Blutdrucksenkung spielt in der Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse eine größere Rolle als die Auswahl und Kombination der Substanzen. Bei bestehender Herzinsuffizienz mit Flüssigkeitsretention kann die Gabe von Diuretika sinnvoll sein [19]. Beta-Blocker spielen eine große Rolle in der medikamentösen Therapie. Der Nutzen in der Sekundär-Prävention der KHK wurde in diversen Studien belegt. Eine dieser Studien ist die „Beta-Blocker Heart Attack Trial (BHAT)“ aus dem Jahr 1982. Die Studie umfasste 3837 Patienten. Es wurde die Wirkung von Propranolol gegenüber einem Placebo auf die Gesamtmortalität nach mindestens einem stattgehabten Myokard-Infarkt über 2-4 Jahre untersucht. Im Vergleich zum Placebo reduzierte sich die Gesamtmortalität um 26% und die KHK bedingte Mortalität um 28% [75].

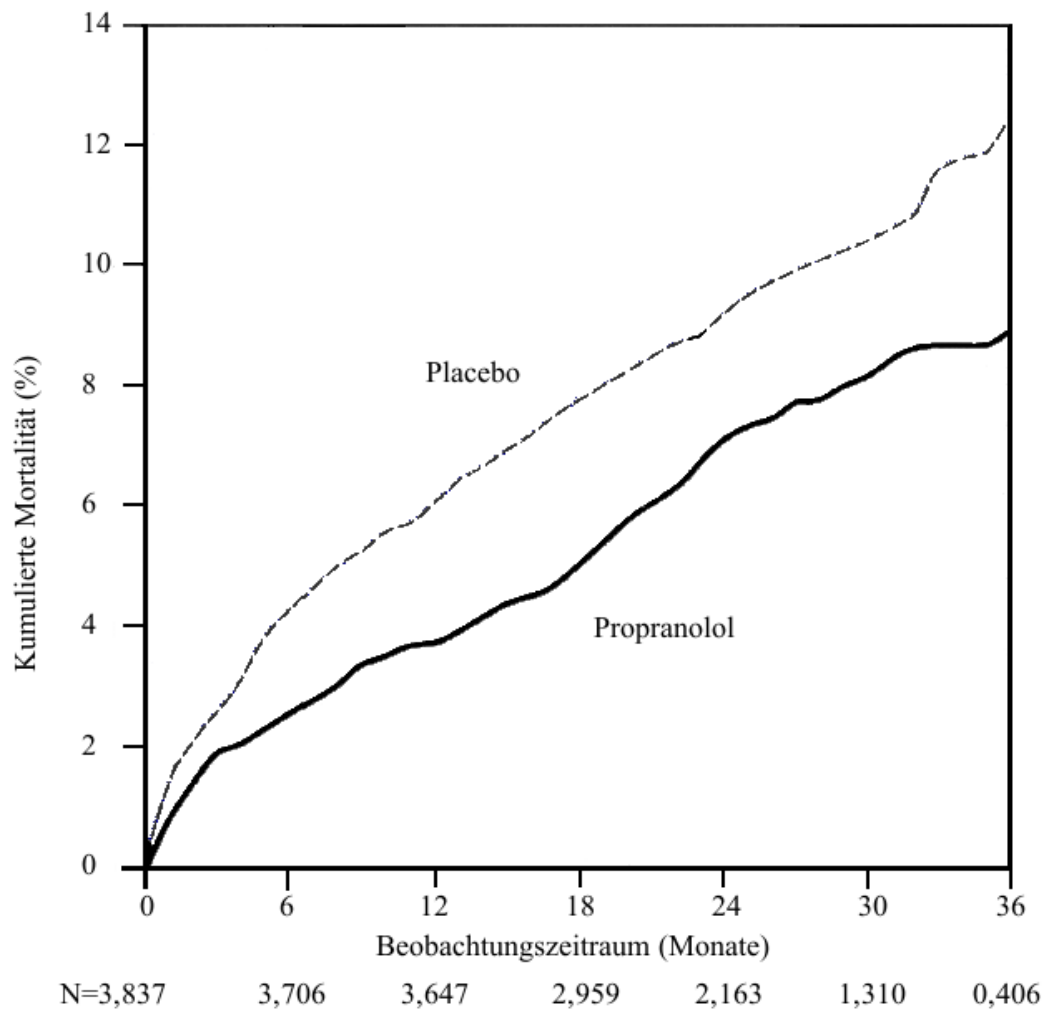


Abbildung 4: Kumulative Mortalität von KHK-Patienten bei Einnahme eines Placebo im Vergleich zur Einnahme von Propranolol. (N=Anzahl der beobachteten Patienten). Modifiziert nach Pratt et al. [75]

Der Nutzen des ACE-Hemmers Ramipril wurde im Jahr 2000 im Rahmen der weltweiten HOPE Studie untersucht. Bei Herzinsuffizienz ist der Nutzen von Ramipril bekannt. In der prospektiven, randomisierten Studie sollte daher überprüft werden, ob Ramipril bei Patienten mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung oder mit hohem kardiovaskulärem Risiko protektiv wirkt, ohne dass eine linksventrikuläre Dysfunktion oder globale Herzinsuffizienz besteht. Die klinische Studie lief über fünf Jahre. Dabei wurde einer Studiengruppe mit 4652 Patienten ein Placebo verabreicht, der anderen Studiengruppe (4645 Patienten) hingegen 10 mg Ramipril. Außerdem wurde einer Gruppe von 244 Patienten eine niedrigere Dosierung in Höhe von 2,5 mg Ramipril verabreicht. Primäre

Endpunkte der Studie waren der Myokard-Infarkt, die Apoplexie und der Tod kardiovaskulärer Genese. In der Ramipril Gruppe bekamen 14% einen Myokard-Infarkt, einen Apoplex oder starben an einer kardiovaskulären Erkrankung. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil bei 17,8%. Es ergibt sich ein relatives Risiko von 0.78 (0.95 KI) bei Einnahme von Ramipril im Vergleich zum Placebo. Die HOPE-Studie zeigt, dass auch Patienten ohne Herzinsuffizienz mit hohem Risikoprofil von der Einnahme von ACE-Hemmern profitieren können [73].

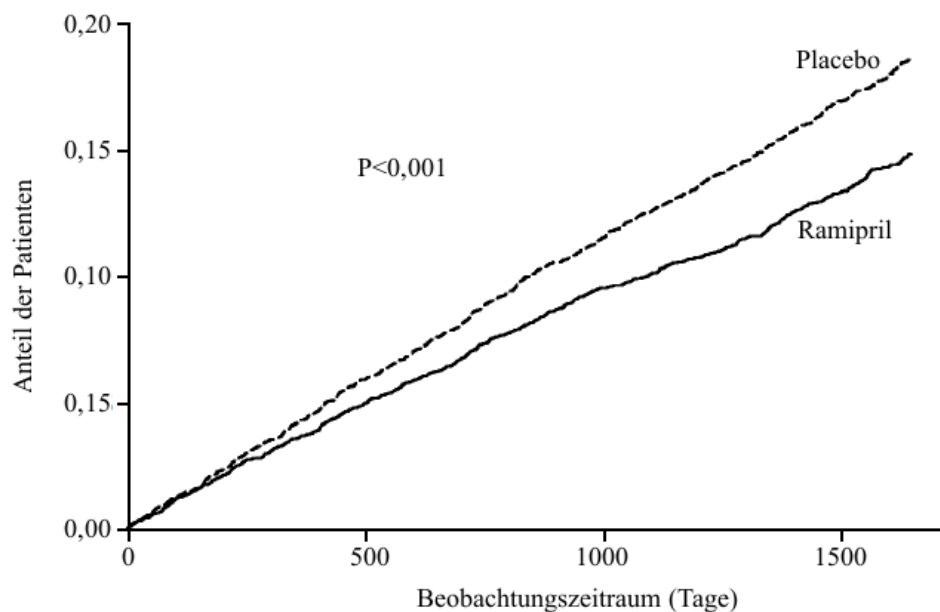


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve von Hoch-Risiko Patienten. Aufgetragen ist der Anteil der Patienten die einen Myokard-Infarkt oder Apoplex erlitten bzw. aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses verstorben sind. Das relative Risiko von Ramipril gegenüber Placebo betrug 0,78 (95% KI, 0,7-0,86). Modifiziert nach Yusuf et al.[74]

Eine Studie von Braunwald et al kam zu einem anderen Ergebnis. In der PEACE-Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten nur durch die Blutdrucksenkung von ACE-Hemmern profitieren. Somit bietet die alleinige KHK ohne arterielle Hypertonie oder linksventrikuläre Dysfunktion keine Indikation für die Einnahme eines ACE-Hemmers [21]. Die Ergebnisse der PEACE-Studie wurden in der nationalen Versorgungsleitlinie zur KHK aufgegriffen.

Der Nutzen von Angiotensin-Rezeptorblockern zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse ist sehr umstritten. Diverse namhafte Studien zeigen, dass eine Therapie mit Angiotensin-Rezeptorblockern anderen Medikamenten in Bezug auf

die Rate an Myokard-Infarkten unterlegen ist [29, 38, 52]. Die Wirkung von Angiotensin-Rezeptor-Blockern wurde in der CHARM-Alternative Studie zwischen 1999 und 2001 untersucht. Hierbei wurden 2028 Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion rekrutiert. Die Patienten hatten eine Intoleranz gegenüber ACE-Hemmern. Mittels Randomisieren wurde in eine Gruppe, die Candesarten 32mg/day bekam, und eine Placebo-Gruppe unterteilt. Primärer Endpunkt der Studie war der kardiovaskuläre Tod oder die Hospitalisierung aufgrund der Herzinsuffizienz. Zwar konnte eine 23%ige Risiko-Reduktion in Bezug auf den Primären Endpunkt beobachtet werden, allerdings zeigte sich, dass es in der Placebo-Gruppe weniger Myokard-Infarkte als in der Candesartan Gruppe gab: In der Placebo-Gruppe kam es zu 48 Infarkten bei 1014 Probanden. In der Candesartan-Gruppe erlitten 75 von 1011 Patienten einen Myokard-Infarkt [29].

Der Nutzen einer Angiotensin-Rezeptorblockade gegenüber einem ACE-Hemmer sollte in der ONTARGET/ TRANSCEND Studie von Sheldon et al untersucht werden. In ihrer Studie wurde bewertet, ob Ramipril gegenüber Telmisartan bei kardiovaskulären hoch-risiko Patienten überlegen ist, oder ob eine Kombination aus beidem zu einem besseren Ergebnis führt. Primäre Endpunkte stellten der kardiovaskuläre Tod, Myokard-Infarkt, Apoplexie und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz dar. Es zeigte sich, dass der Angiotensin-Rezeptorblocker im Vergleich zum ACE-Hemmer keine signifikante kardiovaskuläre Verbesserung brachte. Eine Kombination aus Ramipril und Telmisartan bietet gegenüber einer Mono-Therapie keine Vorteile [66]. Schlussfolgernd sollte also eine individuelle Entscheidung getroffen werden, welches Medikament zur Blutdrucksenkung die bessere Wahl für den Patienten ist.

1.5.2 Blutfette

1.5.2.1 Triglyceride

Triglyceride werden über das Intestinum resorbiert oder in der Leber synthetisiert und dienen dem Körper als Energiespeicher. Die Speicherung erfolgt hauptsächlich im Fettgewebe. Die Höhe der Triglycerid-Konzentration wird im Allgemeinen folgendermaßen eingestuft [23]:

- Normale Triglycerid-Konzentration: < 150mg/dl
- Grenzwertig erhöhte Triglycerid-Konzentration: 150-199 mg/dl
- Erhöhte Triglyceridkonzentration: 200-499 mg/dl
- Stark erhöhte Triglycerid-Konzentration: ≥ 500 mg/dl

In vielen Studien wurde untersucht, welchen Einfluss die Serum-Konzentration der Triglyceride auf das Risiko an einer Koronaren Herzkrankheit zu erkranken hat. In 2007 wurde von der American Heart Association eine Metaanalyse mit 10.158 Fällen unter 262.525 Teilnehmern veröffentlicht. Hierfür wurden die Daten aus 29 verschiedenen Studien, unter anderem die EPIC-Norfolk und die Reykjavic-Studie, genutzt und ausgewertet. Die Studie hat zum einen gezeigt, dass sich die Triglycerid-Konzentrationen über die Zeit ähnlich beständig verhalten wie die Konzentrationen anderer Serum-Lipide oder der Blutdruck. Nach Adaptierung der anderen etablierten Risikofaktoren wurde der Zusammenhang zwischen erhöhten Serum-Triglyceriden und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko abgemildert. Die kombinierte Odds Ratio aus allen Studien für die Teilnehmer mit einer Triglyceridkonzentration im oberen Drittel des Referenzbereichs, im Vergleich zu den Teilnehmern die im unteren Referenzbereich lagen, betrug rund 1,7 (KI 95%, 1,6-1,9). Weitere Risikofaktoren wurden auch hier wieder adjustiert. Außerdem ergab die Analyse der Daten, dass es für Männer und Frauen bezüglich des kardiovaskulären Risikos, im Zusammenhang mit erhöhten Triglycerid-Konzentrationen, keinen Unterschied gibt [59]. Da in der Studie einige Confounder vorlagen, ist weiterhin unsicher inwieweit die Triglycerid-Konzentration per se einen unabhängigen Risikofaktor für die Koronare Herzkrankheit darstellt. Weitere Untersuchungen sind hier nötig.

1.5.2.2 Gesamtcholesterin

Cholesterin gehört zur Gruppe der Sterole. Es erfüllt im Körper diverse lebenswichtige Funktionen. Im Körper wird Cholesterin an Lipoproteinen gebunden transportiert. Im Rahmen des vorliegenden Dissertationsvorhabens wird vornehmlich auf das an die Lipoproteine LDL und HDL gebundene Cholesterin eingegangen, da dieses in den Leitlinien, auf die sich das DMP KHK stützt, berücksichtigt wird.

1.5.2.3 Low Density Lipoprotein (LDL)

LDL ist ein Transportprotein hauptsächlich für Cholesterin. Es transportiert das in der Leber gebildete Cholesterin über das Blutplasma ins Fettgewebe. Erhöhte LDL-Konzentrationen sind ein großer Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen.

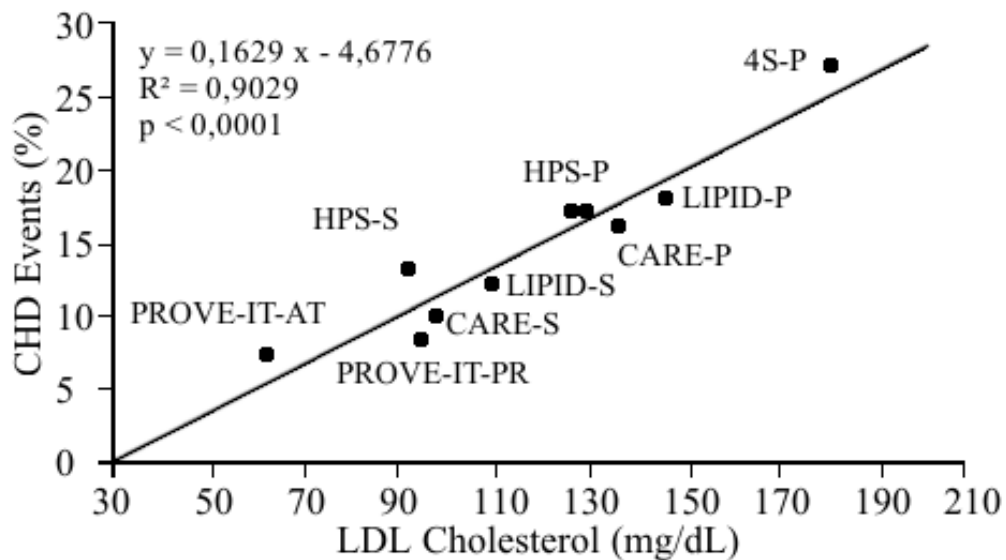


Abbildung 6: KHK-Event-Raten in Sekundärpräventiven Studien. Die Event-Raten stehen in direktem proportionalen Zusammenhang zur LDL-Konzentration. Modifiziert nach O'Keefe et al. [48]

Oxidiertes LDL kann die Intima infiltrieren und über Inflammation und endotheliale Dysfunktion zu Arteriosklerose führen [48]. Die deutsche Gesellschaft für Kardiologie empfiehlt eine Senkung der LDL-Konzentration unter 100 mg/dl [27]. Die physiologische LDL-Konzentration des Menschen liegt allerdings zwischen 50-70 mg/dl, somit befindet sich hier auch der Grenzbereich zur Provokation von Arteriosklerose. Durch den heutigen Lebensstil wird die physiologische Konzentration, wie sie zum Beispiel bei Neonaten gemessen werden kann, selten erreicht. O'Keefe et al. haben somit postuliert, dass der therapeutische Zielbereich der LDL-Konzentration auch zwischen 50 und 70 mg/dl liegen sollte [48]. Das „National Cholesterol Education Program (NCEP)“ hat in 2004 den Zielwert für Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko auf <100 mg/dl festgelegt. Bei sehr hohem Risiko könne ein Zielwert <70 mg/dl eine

Option sein. Bei moderatem kardiovaskulären Risiko sei ein Zielwert $<130\text{mg/dl}$ ausreichend [30]. Festgelegte Zielwerte nutzen allerdings nur, wenn sie auch erreicht werden. Dies gelingt allerdings nur selten.

Eine Studie von Pearson et al aus dem Jahr 2000 untersuchte 4888 U.S. Bürger auf das Erreichen des therapeutischen LDL-Zielwerts. Die Zielwerte wurden nach den alten NCEP-Leitlinien von 1995 (hier war der Zielwert bei hohem Risiko noch $<130\text{ mg/dl}$ und bei moderatem Risiko $<160\text{mg/dl}$) bestimmt. Von den Probanden erreichten nur 38% ihren Zielwert. Am häufigsten erreichten Patienten aus der Niedrig-Risiko Gruppe ihren Zielwert, am seltensten wurde der Zielwert von Patienten mit bestehender KHK erreicht (18%). Desweiteren war eine medikamentöse Therapie erfolgreicher als eine nicht-medikamentöse. Allerdings hängt die Wirkung der nicht-medikamentösen Therapie in hohem Maß von der Compliance des Patienten ab [51]. Zur medikamentösen Therapie werden oft Statine eingesetzt. In der PROVE-IT Studie aus dem Jahr 2004 wurde die Wirkung von 40mg Pravastatin (Standard-Therapie) mit der Wirkung 80 mg Atorvastatin (Intensiv-Therapie) verglichen. Ziel war die Untersuchung auf Nicht-Unterlegenheit der Standardtherapie. Primärer Endpunkt war eine Kombination aus Tod, Myokard-Infarkt, Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina Pectoris, Revaskularisation oder Apoplex. Im Median erreichte die Intensiv-Therapie-Gruppe eine LDL-Konzentration von 62 mg/dl und die Standard-Therapie-Gruppe eine LDL-Konzentration von 95 mg/dl. Es wurde eine 16%ige Reduktion des Hazard Ratio zu Gunsten der Intensiv-Therapie mit 80mg Atorvastatin errechnet [13].

Ähnliche Ergebnisse ergab auch die TNT-Studie die 10 mg Atorvastatin mit 80 mg Atorvastatin bei Patienten mit stabiler KHK untersuchte. Mit der höheren Dosierung konnte eine durchschnittliche LDL-Konzentration von 77mg/dl erreicht werden. Mit der niedrigeren Dosierung lag die mittlere LDL-Konzentration bei 101 mg/dl. Es ergab sich eine relative Risikoreduktion von 22% für kardiovaskuläre Ereignisse. Die Gesamtmortalität war in beiden Gruppen allerdings gleich groß. In der Patientengruppe mit 80mg Atorvastatin kam es bei 1,2% der Patienten zu einem Anstieg der Transferasen, in der Niedrig Dosis-Gruppe nur bei 0,2% der Patienten [39]. Um eine hohe Dosierung sowie das

Risiko eines Transferasen-Anstiegs zu vermeiden, kann eine Kombination eines Statins mit Ezetimib erwogen werden. Goldberg et al fanden heraus, dass eine Kombination aus 10mg Ezetimib und 10 mg Simvastatin die LDL-Konzentration um das gleiche Maß verringert wie eine Dosierung von 80mg Simvastatin allein. Die Kombination war gut verträglich [28].

1.5.2.4 High Density Lipoproteine (HDL)

HDL spielt eine wichtige Rolle im Cholesterolemie Katabolismus: 9mg Cholesterolemie wird täglich pro Kilogramm Körpergewicht in peripheren Geweben gebildet. HDL transportiert das gebildete Cholesterolemie von dort über das Blutplasma zur Leber, wo es zum Beispiel über Gallensäuren abgebaut wird. Wird zu wenig Cholesterolemie zur Leber transportiert und abgebaut, fördert dies die Bildung von Arteriosklerose [69]. Über 60% der Patienten mit KHK haben HDL-Konzentrationen <35 mg/dl, das heißt sie erreichen nicht die Grenze für eine risikofreie HDL-Konzentration [25]. Sogar Patienten mit sehr niedriger LDL-Konzentration profitieren von einer hohen HDL-Konzentration [3]. Allerdings weiß man nicht, ob der Zusammenhang kausal ist. Viele andere Studien zeigten, dass der Einfluss der HDL-Konzentration auf das kardiovaskuläre Risiko stark von anderen, weiteren Risikofaktoren abhängt [69]. Die deutsche Gesellschaft für Kardiologie empfiehlt eine HDL-Konzentration >40 mg/dl [27]. Der Nutzen einer Anhebung der HDL-Konzentration mit Statinen, Fibraten oder Estrogen wurde in diversen Studien befürwortet [33, 43, 58]. Viele andere Studien, so zum Beispiel die BIT-Studie kamen zu einem anderen Ergebnis und konnten keine Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse in einer medikamentösen HDL-Erhöhung finden [37]. Nach von Eckardstein haben die meisten dieser Interventionen nur eine geringe Wirkung auf die HDL-Konzentration und wirken auch nicht selektiv auf die HDL-Konzentration [69].

1.5.3 BMI und Bauchumfang

Der BMI wird mit folgender Formel berechnet:

$$BMI = \frac{\text{Gewicht (kg)}}{\text{Größe (m)}^2}$$

Die WHO hat die Grenzen für Normal-, Unter-, und Übergewicht wie folgt definiert:

Gewichtsklassifikation	BMI (kg/m ²)
Untergewicht	<18,5
Normalgewicht	18,5-24,99
Übergewicht	25,0-29,99
Adipositas	>30,00

Abbildung 7: BMI Klassifikation der WHO [71]

Im Rahmen des German Metabolic and Cardiovascular Risk Project wurde bei 35.869 Patienten die einen Hausarzt besuchten der BMI und der Bauchumfang bestimmt. Übergewicht war definiert als ein Body Mass Index (BMI) zwischen 25 kg/m² und 30 kg/m². Ein BMI über 30 kg/m² wurde als Adipositas gewertet. Es zeigte sich, dass in Deutschland ein großer Anteil der Bevölkerung an Übergewicht bzw. Adipositas leidet: Unter den Männern waren 45,7% übergewichtig und 24,7% adipös. Bei den Frauen waren 30,6% übergewichtig und 23,3% adipös [32].

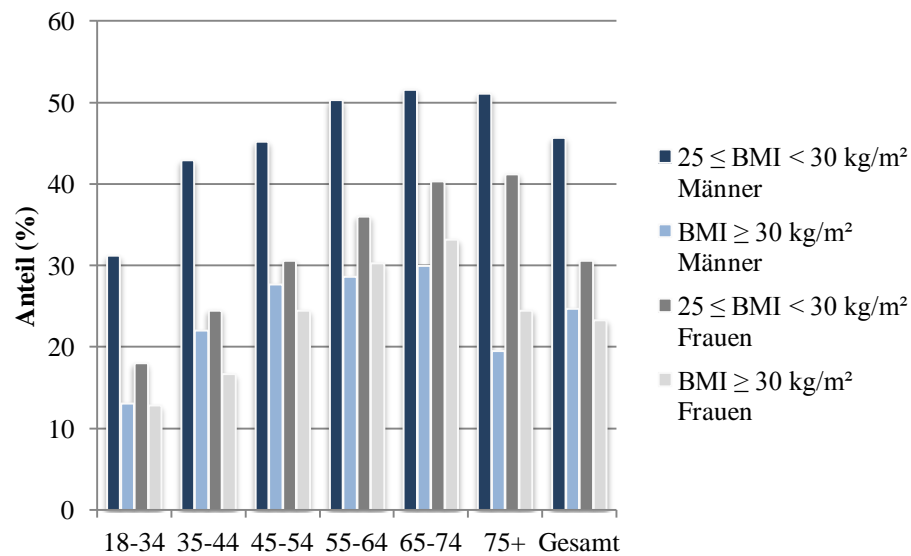


Abbildung 8: BMI deutscher Männer und Frauen [32]. Modifiziert nach Hauner et al.

Adipositas, insbesondere ein erhöhter Bauchumfang, ist ein wichtiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen. Eine moderate Verminderung des Körpergewichts um 5% kann sich schon positiv auf andere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Glukosetoleranz und Cholesterin auswirken [22]. Paradoxerweise zeigen viele Studien gegenteilige Ergebnisse: Ein Beispiel ist das Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH). Hier ergaben sich für Patienten mit Untergewicht die schlechtesten Überlebensraten und für Normalgewichtige die zweitschlechtesten. Die Ergebnisse zeigten sich unabhängig von der Art der Behandlung. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass übergewichtige Patienten schneller vorstellig und intensiver behandelt werden als Normalgewichtige [49].

1.5.4 Gestörter Glukose-Metabolismus

Die Mortalitätsrate der Koronaren Herzkrankheit ist in den letzten Jahren aufgrund besserer Behandlung beständig gesunken. Ken Gu et al. untersuchten, ob dieser Trend auch für Patienten mit Diabetes gilt. Hierfür nutzten sie die Daten aus dem First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I) und NHANES I Epidemiologic Follow-up Survey. Es wurden Daten, die zwischen 1971-1975 erhoben wurden mit Daten, die zwischen 1982-1984 erhoben wurden, verglichen. Der Follow-Up Zeitraum betrug jeweils 10 Jahre. Es zeigte

sich, dass die Mortalität an ischämischer Herzkrankheit bei männlichen Nicht-Diabetikern um 43,8 % und bei männlichen Diabetikern nur um 16,6% zurückgegangen ist. Bei Frauen ohne Diabetes ging die Mortalitätsrate um 20,4% zurück, bei weiblichen Diabetikerinnen stieg sie sogar um 10,7% an.

Gleiche Trends zeigten sich auch für die Gesamtmortalität und für Erkrankungen des Herzens allgemein. Einer Erklärung hierfür könnte sein, dass sich bei Diabetikern die kardiovaskulären Risikofaktoren über die Zeit weniger vermindert haben als bei Nichtdiabetikern und der Nutzen verbesserter medikamentöser Behandlung kardialer Erkrankungen bei Diabetikern geringer ist [31]. Es muss allerdings bedacht werden, dass bei vielen KHK-Patienten kein gestörter Glukose-Metabolismus oder gar ein manifester Typ 2 Diabetes erkannt wird. Wie hoch die Zahl der Patienten mit KHK und unerkanntem gestörten Glukose-Metabolismus tatsächlich ist, zeigt eine Untersuchung aus Schweden. Einschlusskriterien waren ein akuter Myokard-Infarkt, kein diagnostizierter Diabetes und ein Blutzucker unter 11,1 mmol/L. Im Krankenhaus wurde der Blutzucker überwacht und ein Oraler Glukose-Toleranztest (OGTT) mit 75g Glukose gemacht. Der OGTT wurde nach 3 Monaten wiederholt. 36% der Patienten hatten einen nicht-diagnostizierten Diabetes mellitus Typ 2. Weniger als 35% hatten nach 3 Monaten einen gesunden Glukose-Metabolismus [47]. Henry et al untersuchten das Vorkommen erhöhter Nüchtern-Blutzucker-Werte bei gesunden Männern und dessen Zusammenhang mit anderen Risikofaktoren und der kardiovaskulären Mortalität. Es zeigte sich, dass Männer mit einem erhöhten Nüchtern-Blutzucker oft auch andere Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und somit ein größeres Mortalitäts-Risiko haben. Insbesondere zeigte sich eine Korrelation zwischen erhöhtem Nüchtern-Blutzucker und moderater arterieller Hypertonie. Insgesamt hatten 17% der gesunden Männer einen erhöhten Nüchtern-Blutzucker. Erhöhte Nüchtern-Blutzucker Werte können ein Hinweis auf ein metabolisches Syndrom sein [34].

Ein anderer Parameter für einen gestörten Glukose-Metabolismus kann der HbA_{1c} sein. Glykiertes Hämoglobin entsteht durch die nicht-enzymatische Bindung von Glukose an ein Ende der Beta-Kette des Hämoglobins. Die Höhe des HbA_{1c} hängt sowohl mit der Lebensdauer der Erythrozyten, als auch mit der Konzentration an

Glukose im Blut zusammen [41]. Durch den HbA_{1c} können Rückschlüsse auf die mittlere Höhe des Blutzuckerspiegels der letzten 8 -12 Wochen gezogen werden. Erhöhte Blutzuckerspiegel und somit auch ein erhöhter HbA_{1c}-Wert stehen in engem Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für kardio-vaskuläre Erkrankungen.

Eine Studie aus dem Jahr 2005 von Selvin et al konnte zeigen, dass bei HbA_{1c}-Werten über 4,6% von einem erhöhten kardiovaskulären Risiko ausgegangen werden muss [60]. Viele Jahre wurde diskutiert, ob die Messung des HbA_{1c} eine Möglichkeit des Screenings auf Diabetes mellitus Typ 2 ist. Die Messung des HbA_{1c} bietet sowohl Vorteile als auch Nachteile gegenüber der Bestimmung des Blutzuckers. Patienten müssen zum Beispiel nicht nüchtern sein. Ein einmaliger Test würde genügen, da die Werte innerhalb eines Patienten bei mehrfacher Messung um weniger als 2% schwanken. Bei der Bestimmung des Blutzuckers ergibt sich eine größere Variabilität der gemessenen Werte. Der HbA_{1c} erlaubt langfristige Rückschlüsse auf den Glukosemetabolismus und ist von kurzzeitigen Veränderungen des Lebensstils weniger abhängig. Auf der anderen Seite wird die Höhe des HbA_{1c} aber auch von anderen Faktoren wie Eisenmangel-Anämie oder Schwangerschaft beeinflusst. Die Kosten für die Bestimmung des HbA_{1c} sind höher als die Kosten zur Bestimmung des Blutzuckers [41]. Allerdings können die Kosten zum Beispiel durch Benutzung eines Immunoassays, wie dem in dieser Arbeit beurteilten DCA Vantage der Firma Siemens, gesenkt werden, da viele Arbeitsschritte automatisch ablaufen. In den Leitlinien der deutschen Diabetes-Gesellschaft ist die Messung des HbA_{1c} ein Instrument zur Diagnose des Diabetes mellitus. Ab einem HbA_{1c} $\geq 6,5$ % kann die Diagnose Diabetes mellitus mit genügender Spezifität gestellt werden. Bei einem HbA_{1c} $\leq 5,7$ % kann ein Diabetes mellitus sicher ausgeschlossen werden. [18]

Die UK Prospective Diabetes Study Group hat untersucht, inwieweit die intensive Behandlung von Typ 2 Diabetikern mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin für den Patienten weniger mikro- und makrovaskuläre Komplikationen bringt als bei einer konventionellen diätetische Therapie. Es wurden 3 primäre Endpunkte bestimmt:

- eine Komplikation die mit Diabetes in Zusammenhang steht,
- Tod im Zusammenhang mit Diabetes
- Tod aus einem anderen Grund.

Im Verlauf von 10 Jahren war der HbA_{1c} bei der Kohorte mit der intensiven Therapie um 11% geringer als in der konventionellen Therapie Kohorte (7,0% versus 7,9%). Die intensive Therapie im Vergleich zur konventionellen Therapie brachte eine 12%ige Risikoreduktion für alle Komplikationen die mit Diabetes in Verbindung stehen. Das Mortalitätsrisiko für Diabetes bedingte Komplikationen war um 10% niedriger und die Gesamtmortalität verringerte sich um 6%. Innerhalb der Intensiv-Therapie gab es keine Unterschiede. Der größte Anteil der Risikoreduktion machte sich auf mikrovaskulärer Ebene bemerkbar. Auf makrovaskulärer Ebene war die Risikoreduktion nicht signifikant. Die Risikoreduktion für Myokard-Infarkte war grenzwertig nicht signifikant. Allerdings ließ sich auch kein negativer Effekt der intensiven Therapie auf das kardiovaskuläre Risiko nachweisen.[68] Diverse andere Studien konnten auch noch keinen klaren Beleg dafür finden, dass eine strikte Glykämie-Kontrolle auch auf makrovaskulärer Ebene Vorteile bringt.[40]

1.5.5 Rauchen

Das Rauchen von Zigaretten erhöht die Inzidenz der Koronaren Herzkrankheit im Vergleich zu Nichtrauchern bzw. Nie-Rauchern. Außerdem hängt die Inzidenz von der Intensität des Zigarettenkonsums ab. Moderater Zigarettenkonsum geht mit einer geringeren Inzidenz für Koronare Herzkrankheit einher als starker Zigarettenkonsum [53].

Außerdem haben Raucher ein größeres Risiko bei einem kardiovaskulären Ereignis an diesem zu versterben, als jemand der nicht oder nie geraucht hat. Im Langzeitüberleben zeigen sich Unterschiede zwischen Patienten die noch nie geraucht haben, denen die vor dem kardiovaskulären Ereignis aufgehört haben und denen die nach dem Ereignis aufhören oder den Zigarettenkonsum verringern [26].

Zigarettenrauch führt zur verminderter NO Synthese im Endothel und somit zu einer Beeinträchtigung der vasodilatatorischen Funktion des Endothels. Durch den Zigarettenrauch kommt es zu pro-inflammatorischen Reaktionen wie CRP-Erhöhung und Leukozytenadhäsion an die Gefäßwände, was zur Initiation eines arteriosklerotischen Prozesses führt [2].

1.6 DMP-Definition

Disease-Management-Programme sind strukturierte Behandlungsprogramme insbesondere für chronische Krankheiten. In der Literatur gibt es keine einheitliche Definition. Der Schwerpunkt wird hier oft ganz unterschiedlich gewählt. So kann dieser zum Beispiel auf den ökonomischen oder aber auch auf medizinischen Aspekten liegen. Die folgende Liste mit Definitionen zeigt die verschiedenartige Herangehensweise an das Thema und ist nicht an Vollständigkeit gebunden.

- „Disease-Management ist ein systematischer Ansatz, die Kosten im Gesundheitswesen zu senken und gleichzeitig qualitativ hochwertigere Ergebnisse in der Versorgung zu erzielen.“[6]
- Hunter und Fairfield definieren Disease Management als Sichtweise des Patienten, der als komplettes Wesen betrachtet wird, das den klinischen Ablauf einer Krankheit durchmacht. Die Behandlung des Patienten wird nicht als eine Reihe von einzelnen Abschnitten oder als fragmentarische Begegnungen mit unterschiedlichen Bereichen des Gesundheitssystems angesehen. Hierbei gibt es drei wichtige Bausteine[35]:
 - Kenntnisse über die Krankheitskostenstruktur und Leitlinien zur Behandlung
 - Ein Versorgungssystem ohne die traditionellen Grenzen zwischen den verschiedenen Versorgungszentren
 - Qualitätsmanagement mit Überarbeitung und Verbesserung des Versorgungssystems und der Leitlinien
- Die Care Continuum Alliance (CCA), ehemals Disease Management Association of America (DMAA) bezeichnet Disease Management als ein koordiniertes System von Benachrichtigungen und Interventionen im

Sinne der Gesundheitsvorsorge (Health Care) für Bevölkerungsgruppen mit Erkrankungen bei denen die Eigenverantwortung des Patienten sehr groß ist.

Disease Management beinhaltet:

- das Erkennen betroffener Populationen
- Evidenz-basierte Leitlinien
- gemeinschaftliche Schulung von Ärzten und anderen Gesundheitsdienstleistern
- Schulung von Patienten
- Qualitätsmanagement
- Routinierte Kommunikation unter allen Involvierten

Nur wenn alle sechs Punkte erfüllt werden kann man von umfassendem Disease Management sprechen [14].

- Unter Disease-Management-Programmen (DMP) versteht man strukturierte Behandlungsprogramme der gesetzlichen und privaten Krankenversicherungen für chronisch kranke Patienten. DMPs entstehen streng auf der Grundlage von Evidenz basierter Medizin. Typisch ist hierbei, dass die Behandlung des Patienten nicht nur durch einen Leistungserbringer erfolgt, sondern interdisziplinär koordiniert wird. Ziel ist eine qualitativ hochwertige, bedarfsgerechte und wirtschaftliche Betreuung des Patienten und die Vermeidung von Komplikationen und Folgeschäden[9].

1.7 DMP in Deutschland

In Deutschland gibt es Disease-Management-Programme seit 2002. Sie wurden zusammen mit dem „Gesetz zur Reform des Risikostrukturausgleichs in der gesetzlichen Krankenversicherung“ eingeführt. Grund für die Reform waren statistische Erhebungen deren Auswertung ergeben hat, dass 80% der Ausgaben im Gesundheitswesen auf nur 20% der Versicherten zurückzuführen seien. Hierbei machten chronische Erkrankungen den größten Anteil aus. Vor der Reformierung des Risikostrukturausgleichs barg die Einführung von strukturierten

Behandlungsprogrammen in Eigenregie für die gesetzlichen Krankenkassen finanzielle Risiken. Die Behandlungsprogramme hätten eine Krankenkasse besonders für chronisch kranke Patienten attraktiv werden lassen können und somit zu höheren Ausgaben führen können. Mit der Reformierung des Risikostrukturausgleichs und somit der Umverteilung von Geldern wurde gleichzeitig eine finanzielle Entschädigung für Krankenkassen, die strukturierte Behandlungsprogramme anboten, geschaffen. Am 1. Januar 2009 ergaben sich mit dem Gesetz zur Stärkung des Wettbewerbs in den gesetzlichen Krankenkassen und der Einführung des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs auch Änderungen hinsichtlich der strukturierten Behandlungsprogramme. Die Krankenkassen erhalten eine Pauschale für jeden Versicherten. Durch Alter, Geschlecht und Krankheiten kommt es zu Zu- und Abschlägen. 80 festgelegte Krankheiten mit erhöhtem Versorgungsbedarf werden besonders berücksichtigt. Die Förderung ist unabhängig von der Teilnahme an einem Disease-Management-Programm. Allerdings erhalten die Krankenkassen für Versicherte, die an einem Disease-Management-Programm teilnehmen, eine Programmkostenpauschale. Mit dieser Pauschale sollen anfallende Kosten für Dokumentations- und Koordinationsleistungen gedeckt werden. Im Jahr 2009 und 2010 betrug die Pauschale 180 Euro pro Versichertem, für 2011 wurde die Pauschale auf 168 Euro abgesenkt [9].

Disease-Management-Programme gibt es zurzeit für sechs Krankheiten. Gestartet wurde 2002 mit zwei Krankheiten. Die anderen Disease-Management-Programme kamen im Lauf der Zeit dazu.

Disease-Management-Programm	Zeitpunkt des Beginns
Brustkrebs	1. Juli 2002
Diabetes mellitus Typ 2	1. Juli 2002
Koronare Herzkrankheit	1. Mai 2003
Modul Chronische Herzinsuffizienz	1. Juli 2009
Diabetes mellitus Typ 1	1. März 2004
Asthma bronchiale	1. Januar 2005
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	1. Januar 2005

Abbildung 9: Übersicht über die verschiedenen Disease-Management-Programme

Disease-Management-Programme müssen von der Bundesversicherungsanstalt genehmigt werden. Die Anforderungen, die hierfür gestellt werden, beruhen auf Grundlage des SGB V §137f und der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung. Im Einzelnen sind das [9]:

- Behandlung nach dem aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft unter Berücksichtigung von evidenzbasierten Leitlinien oder nach der jeweils besten, verfügbaren Evidenz sowie unter Berücksichtigung des Versorgungssektors
- Durchführung von Qualitätssicherungsmaßnahmen
- Voraussetzungen und Verfahren für die Einschreibung der Versicherten in ein DMP, einschließlich der Dauer der Teilnahme
- Schulungen der Leistungserbringer und der Versicherten
- Dokumentation der Befunde, therapeutischen Maßnahmen und Behandlungsergebnisse sowie
- Evaluation der Wirksamkeit und Kosten der DMP

1.8 DMP KHK

Im Bundesgesetzblatt der 20. Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (20 RSA-ÄndV) wurden 2009 die Anforderungen eines DMP KHK an die Krankenkassen festgelegt. Im Vordergrund steht auch hier eine Behandlung nach evidenzbasierten Leitlinien, die dem aktuellen Stand der Wissenschaft entsprechen [8].

- Die Koronare Herzkrankheit muss diagnostisch gesichert sein.
- Die Therapieplanung sollte möglichst individuell auf den Patienten abgestimmt sein und eine Reduktion der Sterblichkeit, eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und einer Steigerung der Lebensqualität zum Ziel haben.
- Zur individuellen Therapieplanung sollte einmal jährlich ein Risikoprofil für den Patienten erstellt werden. Dieses richtet sich nach der Schwere der Erkrankung und Risikoindikatoren wie zum Beispiel Alter, Übergewicht oder Hypertonie. Liegen solche Risikoindikatoren vor, sollten diese in der Therapieplanung besonders berücksichtigt werden.
- Therapeutische Interventionen erfolgen unter Abstimmung mit dem Patienten nach einer ausführlichen Aufklärung.
- Zu den therapeutischen Maßnahmen zählen nicht-medikamentöse Therapiemaßnahmen wie Ernährungs- und Raucherberatung, körperliche Aktivität und psychische, psychosomatische und psychosoziale Betreuung.
- Die medikamentöse Therapie soll unter Berücksichtigung von Kontraindikationen, Komorbiditäten und Patientenpräferenzen erfolgen. Der Einsatz von Medikamenten richtet sich nach evidenzbasierten Leitlinien.
- Mittel der ersten Wahl bei chronischer KHK sind Betablocker. Eine Einnahme ist trotz relativer Kontraindikationen möglich.
- Für die Behandlung anginöser Beschwerden werden auch primär Betablocker und gegebenenfalls Nitrate und/oder Kalziumantagonisten empfohlen. Kontraindikationen sind zu beachten.

-
- Eine Therapie mit Statinen sollte unter Beachtung der Kontraindikationen erfolgen, da hier eine hohe sekundärpräventive Wirkung nachgewiesen ist.
 - ACE-Hemmer sind bei chronischer KHK, die mit Herzinsuffizienz, asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion, Hypertonie oder Diabetes mellitus einhergeht und in der frühen Postinfarktphase indiziert. Alternativ können Angiotensin-Rezeptor Blocker eingesetzt werden.
 - Eine Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern ist bei allen Patienten mit chronischer KHK indiziert, es sei denn es liegen Kontraindikationen vor. Nach Stent-Implantation ist für 4 Wochen eine Kombinationstherapie mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel indiziert. Danach kann die Therapie mit Acetylsalicylsäure als Monotherapie fortgeführt werden. Je nach Art der Intervention kann die Kombinationstherapie weitergeführt werden.
 - Im Verlauf soll die Medikation überprüft, angepasst und mögliche Nebenwirkungen abgeklärt werden.
 - Die Entscheidung interventionelle Therapiemaßnahmen zu unternehmen sollte individuell unter Abwägung von Nutzen und Risiko für den Patienten getroffen werden.
 - Eine Koronarangiographie ist bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, bei Patienten mit stabiler Angina pectoris CCS Klasse III-IV trotz medikamentöser Therapie, Patienten mit sehr hohem Risiko der non-invasiven Vortestung, Angina pectoris Patienten nach plötzlichem Herzstillstand oder lebensbedrohlicher ventrikulärer Arrhythmie, bei Angina pectoris Patienten mit Symptomen einer chronischen Herzinsuffizienz zu erwägen.
 - Eine interventionelle Therapie und Koronarrevaskularisation sollte bei Patienten mit stabiler Angina pectoris erwogen werden, wenn eine signifikante linkskoronare Hauptstammstenose vorliegt, bei >70% proximalen Stenosen in mehreren Gefäßen, bei einer >70% proximalen RIVA-Stenose.
 - Bei einer ausgeprägten Symptomatik, die trotz Therapie besteht, sollte eine Revaskularisation erwogen werden.

-
- Die Rehabilitation soll den Patienten zu bestmöglicher physischer und psychischer Gesundheit sowie sozialer Integration verhelfen. Sie findet sowohl auf somatischer Ebene z.B. mit Risikostratifizierung und Sekundärprävention als auch auf psychosozialer Ebene beispielsweise mit Verminderung von Depressivität, auf edukativer Ebene unter anderem mit Patientenschulungen und sozialmedizinischer Ebene mit beruflicher Wiedereingliederung statt.
 - Nach der WHO umfasst Rehabilitation im Ganzen die Frühmobilisation während der Akutbehandlung, die Rehabilitation danach und die langfristige wohnortnahe Betreuung und Nachsorge.
 - Die Betreuung der Patienten erfolgt auf verschiedenen Versorgungsebenen sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich. Die dauerhafte Betreuung erfolgt auf hausärztlicher Ebene. Der Hausarzt kann falls notwendig eine Überweisung zum Facharzt oder eine stationäre Einweisung in die Wege leiten. Außerdem kann der Hausarzt rehabilitative Maßnahmen einleiten.
 - Es müssen Maßnahmen zur Qualitätssicherung getroffen werden.
 - Patienten mit chronischer KHK bei gleichzeitiger chronischer Herzinsuffizienz können zusätzlich in das Modul chronische Herzinsuffizienz für strukturierte Behandlungsprogramme für Koronare Herzkrankheit aufgenommen werden.

Der allgemeine Bundesausschuss hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen beauftragt, das aktuelle DMP auf Übereinstimmung und Verbesserungspotenzial durch publizierte Leitlinien zu untersuchen. Dafür wurden 14 evidenzbasierte Leitlinien in die Untersuchung eingeschlossen und bewertet. Änderungsbedarf fand sich unter anderem im Bereich der allgemeinen Maßnahmen wie Ernährungsberatung und medikamentöser Therapie [36].

1.9 Effektivität des DMP KHK

In der vorliegenden Arbeit soll diskutiert werden, ob Patienten von der Teilnahme am DMP KHK profitieren und eine effektivere Therapie erfahren als Patienten, die nicht in das Programm aufgenommen sind. Eine ähnliche Untersuchung führten DeBusk et al. 1994 in San Francisco durch: 558 Männer und Frauen, die sich aufgrund eines akuten Myokard-Infarkts in stationärer Behandlung befanden, wurden in eine spezielle Interventionsgruppe (N=292) und eine Standard Therapie Gruppe (N=293) randomisiert. In der speziellen Interventionsgruppe wurden die Patienten von geschulten Krankenschwestern über den Untersuchungszeitraum betreut. Die Patienten bekamen eine Ernährungs- bzw. Lebensstilberatung und wurden zur Raucherentwöhnung angehalten. Ihre Ergebnisse wurden selbstständig in Tagebüchern dokumentiert und mit den Schwestern besprochen. In der Standardtherapie wurde mit den Patienten auch eine Beratung im Krankenhaus durchgeführt, eine weitere Betreuung innerhalb von Gruppentherapien fand nur mit Bezahlung statt. Alle Patienten erhielten, falls nötig, eine Lipid-senkende Therapie. DeBusk et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass Patienten mit spezieller Intervention eine effektivere Therapie erhielten: Mehr Patienten stellten das Rauchen ein und hatten niedrigere LDL-Konzentrationen als Patienten, die die Standard-Therapie erhielten [16].

Bestehorn et al. haben in ihrer Studie eine ähnliche Fragestellung untersucht. In der deutschlandweiten Untersuchungsstudie wurde beurteilt wie sich Patienten in Bezug auf das Erreichen ihrer LDL-Ziel Werte, ihrem Blutdruck und ihrem HbA_{1c}, innerhalb des DMP KHK und außerhalb unterscheiden. Patienten, die im Rahmen des DMP KHK therapiert wurden, erreichten häufiger ihre LDL- Ziel-Konzentration. Blutdruck und HbA_{1c} unterschieden sich nicht substantiell. Inwieweit sich dieses Ergebnis auf die im Kontext dieses Dissertationsvorhabens untersuchten Population übertragen lässt, wird im Diskussionsteil erörtert. Des weiteren wurde festgestellt, dass Patienten mit vielen Komorbiditäten eher am DMP KHK teilnehmen, als Patienten mit wenigen Komorbiditäten [5].

1.10 Fragestellung des Dissertationsvorhabens

Ziele der Arbeit sind zum einen der Vergleich zweier verschiedener HbA_{1c}-Messungen und zum anderen die Untersuchung auf einen signifikanten Unterschied in der Nachbehandlung zwischen Patienten, die innerhalb des Disease-Management-Programms Koronare Herzkrankheit nachuntersucht werden und denen, die nicht in das Disease-Management-Programm aufgenommen wurden.

Die HbA_{1c}-Konzentration wurde mit zwei verschiedenen Mess-Verfahren bestimmt. Im Rahmen einer venösen Blutentnahme wurde die Konzentration des HbA_{1c} konventionell mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie bestimmt. Außerdem wurde die HbA_{1c}-Konzentration durch Auswertung mit einem vollautomatischen Immunoassay der Firma Siemens bestimmt. In der vorliegenden Dissertationsschrift werden die gemessenen Werte verglichen und diskutiert, ob die Messung des HbA_{1c} mittels Immunoassay eine Alternative zu den üblichen laborchemischen Methoden darstellt. Desweiteren wird erwogen, ob das Immunoassay als Screeningverfahren zur Detektion von Patienten mit gestörtem Glukosemetabolismus genutzt werden kann. Insbesondere bei Patienten mit KHK ist physiologischer Glukosemetabolismus ein wichtiger Faktor der Sekundärprävention.

Der zweite Schwerpunkt des Dissertationsvorhabens liegt auf der Auseinandersetzung mit dem Disease-Management-Programm Koronare Herzkrankheit der gesetzlichen Krankenkassen. Alle Patientendaten wurden im Rahmen einer Routineuntersuchung erhoben und für vorliegende Arbeit aus den Akten erfasst. Die anonymisierten Daten wurden zwischen Patienten, die in das DMP aufgenommen sind und denen, die nicht am DMP teilnehmen verglichen. Zur Vereinfachung ist im Folgenden die Rede von DMP-Teilnehmern und Nicht-DMP-Teilnehmern. Es wurde untersucht, in welcher Patientengruppe Zielwerte, zum Beispiel in Bezug auf die Blutfette, erreicht werden und den Patienten somit eine optimalere Therapie zu Gute kommt. Eine optimale Therapie wird durch folgende Parameter bestimmt:

- BMI: Ziel ist ein normalgewichtiger BMI zwischen 18,50 und 24,99 kg/m²nach WHO-Klassifikation [71]
- Zielblutdruck für KHK-Patienten ohne Diabetes [27]: $\leq 140/90$ mmHg
- Triglycerid-Konzentration im Normbereich [23]: < 150 mg/dl
- LDL-Konzentration im Normbereich[27]: < 100 mg/dl
- HDL-Konzentration mindestens[27]: > 40 mg/dl
- HbA_{1c} unterhalb der Grenze zur definitiven Diagnosestellung eines Diabetes mellitus [18]: $\leq 6,5\%$

Die medikamentöse Therapie ist eine wichtige Maßnahme zur Modifikation kardiovaskulärer Risikofaktoren. Die aktuellen Leitlinien geben klare Empfehlungen, welche Medikamente bei der Therapie der KHK die beste Sekundärprävention bieten [11]. Im Kontext des Dissertationsvorhabens wird untersucht ob sich die medikamentöse Therapie zwischen beiden Untersuchungsgruppen unterscheidet und inwieweit diese leitliniengerecht ist. Folgende Medikamente wurden durch Akteneinsicht erfasst:

- Lipidsenkende Medikation: CSE-Hemmer, Fibrat oder Ezetimib
- Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern oder oralen Antikoagulanzen
- Einnahme eines Betablockers
- Einnahme eines ACE-Hemmers oder Angiotensinrezeptorblocker

2 Material und Methoden

2.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Vor Beginn der Studie wurde festgelegt, nach welchen Kriterien sich die Studienpopulation zusammensetzt. Alle Daten wurden in der Asklepioklinik Melsungen, einem Krankenhaus der Grund- und Regelversorgung, erhoben und ausgewertet. Die Patientendaten wurden während Routine-Untersuchungen gewonnen und retrospektiv durch Akteneinsicht erfasst und anonymisiert ausgewertet. Ein Ethikvotum ist nicht nötig, da die Daten nur durch Akteneinsicht gewonnen wurden. Eine Stellungnahme der Ethikkommission liegt vor. Bei allen

Studienteilnehmern handelte es sich um Patienten mit gesicherter stabiler KHK. Alle Patienten wurden aufgrund ihrer KHK vor mindestens einem Jahr interventionell oder chirurgisch behandelt. Als chirurgische bzw. interventionelle Behandlung wurde der Aorto-Coronare-Bypass (ACB) bzw. der Aorto-Coronare-Venen-Bypass (ACVB) und die perkutane transluminale coronare Angioplastie (PTCA) definiert. Patienten mit instabiler KHK wurden nicht rekrutiert. Außerdem wurden Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus ausgeschlossen. Bei der Durchsicht von 50 Patientenakten erfüllten 38 Patienten die Einschluss- und Ausschlusskriterien und wurden in die Studie aufgenommen.

Folgende Tabelle fasst die genannten Einschluss- und Ausschlusskriterien zusammen.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Stabile KHK	Instabile KHK
Vor mindestens einem Jahr: PTCA oder AC(V)B	Diabetes mellitus

Abbildung 10: Einschluss- und Ausschlusskriterien

2.2 Laborchemische Methoden

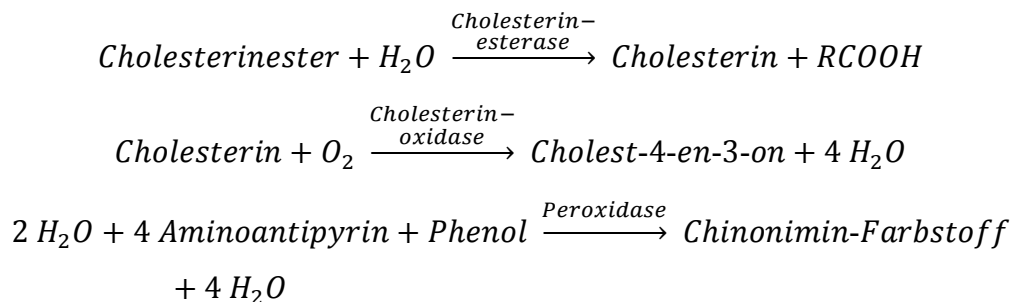
Zur Auswertung der gewonnenen Blutproben wurden drei verschiedene Geräte eingesetzt. Die experimentelle Messung des HbA_{1c} erfolgte mit einem Immunoassay von Siemens® (DCA Vantage). Um die gemessenen Werte mit einer standardisierten Referenzmethode zu vergleichen, wurden die Proben zusätzlich mittels bichromatischer Kolorimetrie mit einem Gerät von Arkray® (ADAMS A1c HA-8160) ausgewertet. Die Bestimmung von LDL, HDL, Gesamtcholesterin, Triglyceriden und des Blutzuckers erfolgte photometrisch mit einem Analysegerät von Roche® (Cobas INTEGRA® 400 plus).

2.2.1 Cobas INTEGRA® 400 plus von Roche® [56]

2.2.1.1 Gesamtcholesterin

Die in-vitro Bestimmung des Gesamtcholesterins erfolgte mit dem Testsystem COBAS INTEGRA Cholesterol Gen.2 (CHOL2). Es handelt sich hierbei um

einen enzymatischen Farbstest. Im Blut liegen 70% des Cholesterins in veresterter Form vor. Um das veresterte Cholesterin zu erfassen erfolgt in-vitro zunächst eine enzymatische Spaltung durch Cholesterinesterase. Es entstehen freies Cholesterin und Fettsäuren. Das freie Cholesterin wird mit Sauerstoff (O₂) durch die Cholesterinoxidase zu Cholest-4-en-3-on und Wasserstoffperoxid (H₂O₂) gespalten. Das entstandene Wasserstoffperoxid reagiert mit Phenol und 4-Aminoantipyrin zu einem roten Farbstoff, dem Chinonimin und Wasser (H₂O). Die Reaktion wird durch Peroxidase katalysiert. Die Farbintensität des Chinonimin ist zur Cholesterinkonzentration direkt proportional. Um die Farbintensität quantitativ zu bestimmen wird die Extinktionszunahme bei 512nm gemessen.



Als Substrat kann sowohl Serum, als auch EDTA- oder Li-Heparin-Plasma verwendet werden.

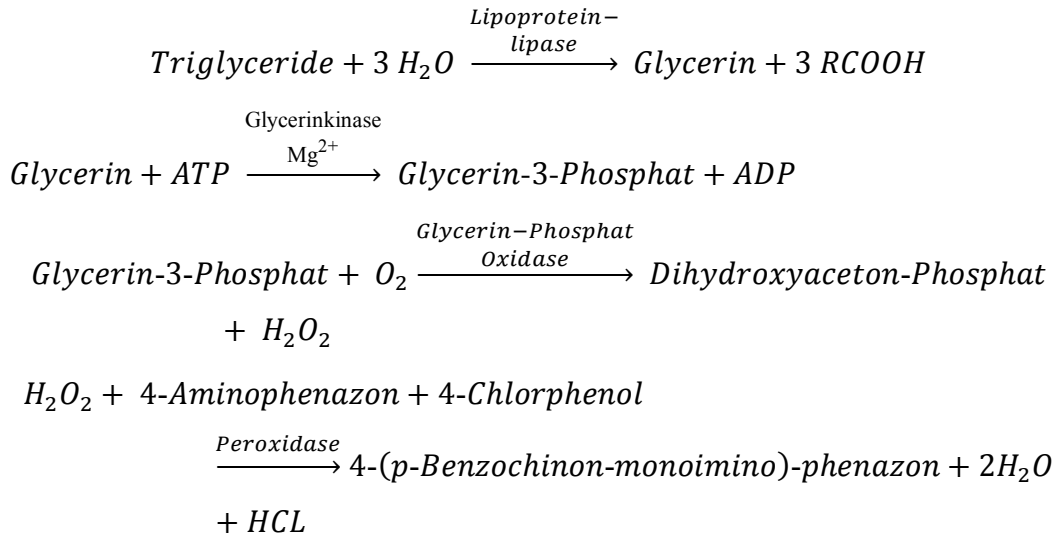
Es können Cholesterinkonzentrationen zwischen 0 und 20,7 mmol/l gemessen werden. Wird die Probe verdünnt, kann im Bereich 0 bis 207 mmol/l gemessen werden. Die Umrechnung in mg/dl erfolgt durch die Formel:

$$\text{mmol/l} \times 38,66 = \text{mg/dl}$$

2.2.1.2 Triglyceride

Die in-vitro Bestimmung der Triglycerid-Konzentration erfolgte mit dem COBAS INTEGRA Triglycerides Test. Es handelt sich um einen enzymatischen Farbstest. Im Rahmen des Tests werden die Triglyceride durch eine Lipoproteinlipase zu Glycerin und Fettsäuren (RCOOH) hydrolysiert. In Verbindung mit Adenosintriphosphat (ATP) entsteht Glycerin-3-Phosphat und Adenosindiphosphat (ADP). Das Glycerin-3-Phosphat wird zu Dihydroacetonphosphat und Wasserstoffperoxid oxidiert. Unter katalytischer Wirkung von Peroxidase entsteht aus dem Wasserstoffperoxid mit 4-

Aminophenazon und 4-Chlorphenol ein roter Farbstoff, das 4-(p-Benzochinon-monoimino)-phenazon. Die Intensität des Farbstoffs ist proportional zur Triglyceridkonzentration und kann photometrisch bestimmt werden.



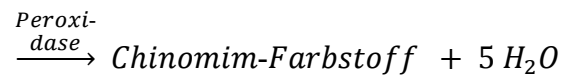
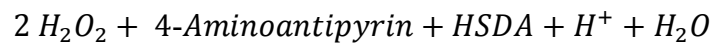
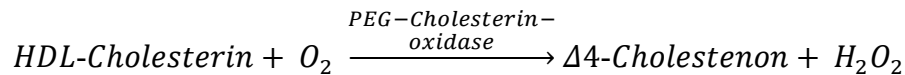
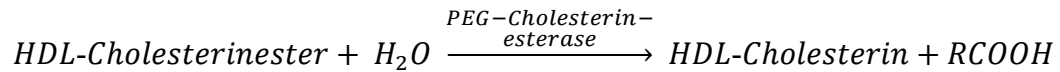
Als Substrat kann sowohl Serum, als auch Li-Heparin- oder EDTA-Plasma genutzt werden. Bei einem halbvollen EDTA-Röhrchen kann es zu verfälschten Ergebnissen kommen. Der Messbereich liegt zwischen 0,1 und 10 mmol/l. Die Umrechnung in mg/dl erfolgt durch die Formel:

$$\text{mmol/l} \times 88,5 = \text{mg/dl}$$

2.2.1.3 HDL-Cholesterin

Die Konzentration des HDL-Cholesterins wurde mit dem COBAS INTEGRA HDL-Cholesterol plus 3rd generation (HDL C3) Test-System bestimmt. Es handelt sich um einen homogenen enzymatischen Farbstest. Als Katalysatoren dienen diverse Polyethylenglykol(PEG)-modifizierte Enzyme. Diese binden selektiv an Lipoprotein-Fractionen. Die Reaktivität nimmt mit folgender Reihenfolge zu: LDL < VLDL \approx Chylomikronen < HDL. Um VLDL, Chylomikronen und LDL gegenüber den PEG-modifizierten Enzymen resistent zu machen, werden mit Magnesiumionen und Dextransulfat wasserlösliche Komplexe gebildet. HDL-Cholesterinester werden durch PEG-modifizierte Cholesterinesterase in HDL-Cholesterin und Fettsäuren (RCOOH) gespalten. Das HDL-Cholesterin wird zu Δ^4 -Cholestenon und Wasserstoffperoxid oxidiert. Das Wasserstoffperoxid reagiert mit 4-Aminoantipyrin, Natrium-N-(2-hydroxy-3-sulfopropyl)-3,5-

dimthoxyanilin (HSDA), Wasserstoffionen (H^+) und Wasser zu einem violettblauen Chinomimfarbstoff. Die Farbintensität ist proportional zur HDL-Konzentration und kann photometrisch durch Messung der Extinktionszunahme bei 583nm bestimmt werden.



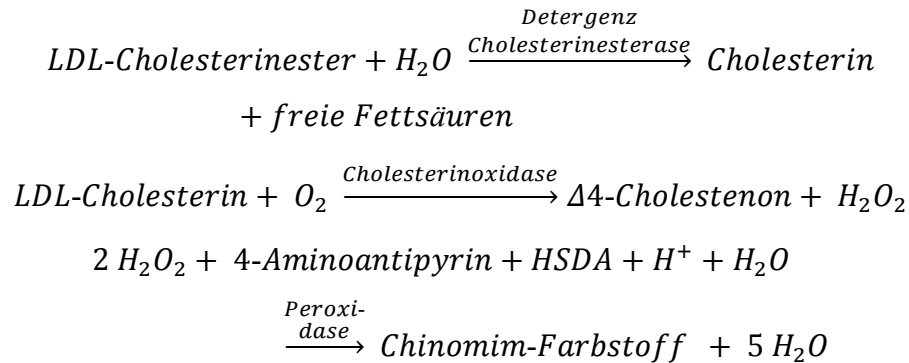
Es kann K_3 -EDTA-Plasma, Li^- , NH_4^+ - und Na-Heparinplasma und Serum ausgewertet werden. EDTA-Plasma führt zu erniedrigten Ergebnissen.

Der Messbereich liegt zwischen 0,08 und 3,10 mmol/l. Die Umrechnung in mg/dl erfolgt durch die Formel:

$$mmol/l \times 38,66 = mg/dl$$

2.2.1.4 LDL-Cholesterol

Die LDL-Konzentration wurde mit dem COBAS INTEGRA LDL-Cholesterol plus 2nd generation (LDL_C) Test-System gemessen. Es handelt sich auch hier um einen enzymatischen Farbstest. Durch eine Cholesterinesterase werden einzelne Cholesterin-Moleküle aus den Cholesterinestern gespalten. Eine hohe Selektivität der Esterase für LDL-Cholesterin wird durch Zugabe eines nichtionischen Detergens („polyoxyethylene–polyoxypropylene block copolyether“) und einer Zuckerverbindung gewährleistet. Die Reaktivität steigt in der Reihenfolge HDL< Chylomikronen< VLDL< LDL. Das zugegebene Detergenz erhöht die Löslichkeit des LDL-Cholesterins. Die Zuckerverbindung führt zusammen mit Mg^{2+} zu einer verminderten Aktivität von VLDL und Chylomikronen. Das HDL-Cholesterin wird zu $\Delta 4$ -Cholestenon und Wasserstoffperoxid umgesetzt. Die nachfolgenden Reaktionen entsprechen denen der HDL-Messung, sodass am Ende ein Chinomimfarbstoff entsteht, dessen Intensität zur LDL-Konzentration proportional ist. Die Intensität wird durch eine messbare Extinktionszunahme bei 583 nm bestimmt.



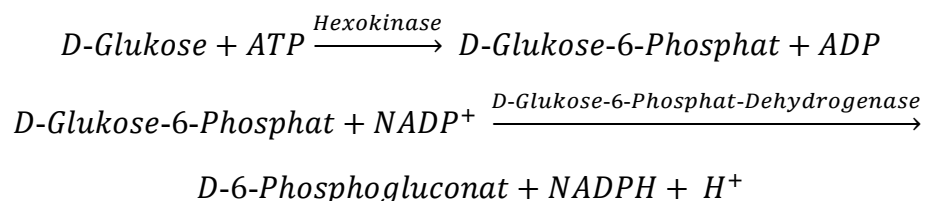
Zur Auswertung kann Serum, Heparin- oder K₃-EDTA-Plasma genutzt werden. Plasma sollte bis zur Auswertung bei 4 Grad Celsius aufbewahrt werden. Es können sowohl Nüchtern- als postprandiale Proben ausgewertet werden.

Der Messbereich liegt zwischen 0,1 mmol/l und 14,2 mmol/l. Die Umrechnung in mg/dl erfolgt mit der Formel

$$\text{mmol/l} \times 38,66 = \text{mg/dl}$$

2.2.1.5 Glukose

Die Glukosekonzentration wurde mit dem COBAS INTEGRA HK Gen.3 (GLUC3) Testsystem bestimmt. Es wird eine Extinktionszunahme bei 340 nm gemessen. Für den Test wird Glukose mit Hexokinase zu Glukose-6-Phosphat umgesetzt und mit Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase unter Zugabe von NADP⁺ (oxidiertes Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat) weiter zu 6-Phosphogluconat und NADPH (reduziertes Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat) und 6-Phosphogluconat oxidiert. Die NADPH-Konzentration kann durch Extinktionszunahme bei 340 nm gemessen werden und ist direkt proportional zur Glukose-Konzentration.



Zur Auswertung kann Serum, Li-Heparin-, K₂-EDTA-, K₃-EDTA- und Fluoridplasma genutzt werden. Um aus den Ergebnissen Rückschlüsse auf den Glukose-Metabolismus des Patienten ziehen zu können, sollte der Patient bei der Blutentnahme nüchtern sein. Das Ergebnis kann durch Lagertemperatur, bakterielle Kontamination und Glykolyse beeinflusst werden. Der Messbereich

liegt zwischen 0,12 mmol/l und 40 mmol/l. Die Umrechnung in mg/dl erfolgt mit der Formel:

$$\text{mmol/l} \times 18,02 = \text{mg/dl}$$

2.2.2 ADAMS A1c HA-8160 von Arkray®

Die Bestimmung des HbA_{1c} erfolgte zum einen konventionell mittels Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie mit einem Gerät von Arkray® zum anderen mit einem Immuno-Assay von Siemens.

Die Hochdruckflüssigkeitschromatographie gilt als die Referenzmethode für diverse andere Messverfahren. Sie zeichnet sich durch eine hohe Präzision, eine geringe Probenmenge und Automatisierbarkeit aus. Allerdings ist die Methode relativ teuer, da ein hoher apparativer Aufwand nötig ist.[45]

Die Glykierung des Hämoglobins beeinflusst dessen Ladung. Das macht man sich zur Bestimmung des Anteils an glykiertem Hämoglobin zu Nutze indem mittels Kationenaustauscher-Chromatographie das glykierte Hämoglobin von den anderen Hämoglobinfractionen separiert und gemessen werden kann [7].

Der Messbereich liegt zwischen 3 und 20%.

2.2.3 DCA Vantage von Siemens®

Zur quantitativen Messung des HbA_{1c} wurde das DCA-Vantage der Firma Siemens benutzt. Hierbei handelt es sich um ein Assay, dass über Inhibition von Latex-Agglutination die HbA_{1c}-Konzentration ermittelt. Aus der Blutentnahme wurde 1µl Vollblut gewonnen und mit einer Glaskapillare aufgefangen. Die Kapillare wird mit einem Kapillarhalter in das Gerät gesteckt, alle weiteren Schritte laufen automatisch ab. Die benötigten Chemikalien befinden sich in einer Reagenz-Kassette, die ebenso in das Gerät gesteckt wird.

Das Gerät misst sowohl die Gesamtkonzentration des Hämoglobins, als auch die des glykosylierten Hämoglobins. Die HbA_{1c}-Konzentration wird anhand der folgenden Formel vom Gerät berechnet:

$$\% \text{ HbA1c} = \frac{[\text{HbA1c}]}{[\text{Gesamthämoglobin}]} \times 100$$

Die Bestimmung des Gesamthämoglobins erfolgt durch Oxidation zu Methämoglobin. Als Oxidationsmittel dient Kalium-Eisencyanid. Durch Verbindung mit Thiocyanat bildet sich das farbige Thiocyanat-Hämoglobin, welches gemessen wird. Die Intensität der Farbentwicklung bei 531 nm ist proportional zu Gesamthämoglobinkonzentration der Vollblut-Probe. Die Bestimmung des glykosylierten Hämoglobins erfolgt durch kompetitive Inhibition eines Agglutinationsvorgangs. In der Reagenzkassette befinden sich mit Antikörpern beschichtete Latex-Partikel und ein Agglutinator. Es handelt sich um HbA_{1c}-spezifische, monoklonale Maus-Antikörper. Als Agglutinator dient ein synthetisches Polymer, dessen Sequenz den immunreaktiven Anteilen des HbA_{1c} entspricht. In Abwesenheit von HbA_{1c} kommt es zu einer Agglutination zwischen den Antikörper-beschichteten Latex-Partikeln und dem Agglutinator. Es lässt sich ein Absorptionsanstieg bei 531nm messen. In Anwesenheit von HbA_{1c} kommt es zu einer kompetitiven Inhibition, da das HbA_{1c} mit dem Agglutinator um die Antikörperbindung konkurriert. Folge ist ein Absorptionsabfall bei 531nm. Mittels einer Kalibrierungskurve wird die HbA_{1c} Konzentration ermittelt [61].

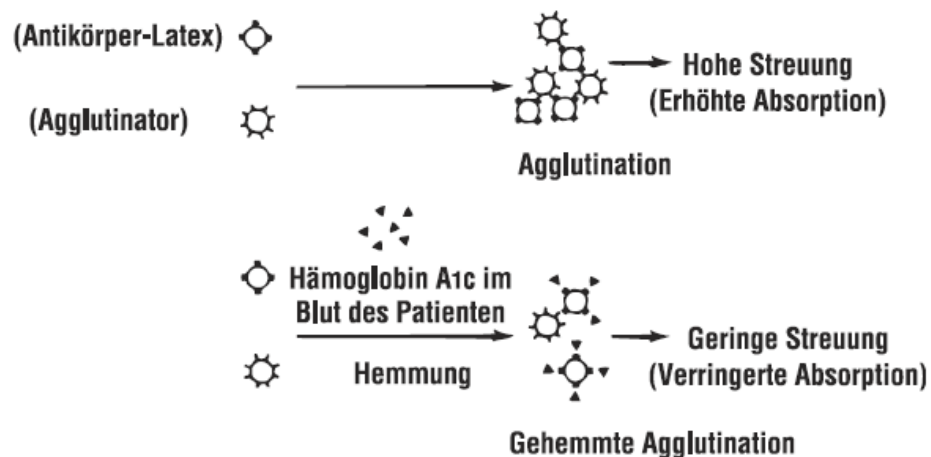


Abbildung 11: Messprinzip des DCA Vantage [61].

2.3 Statistische Auswertung

Alle Parameter wurden im Rahmen einer Routine-Untersuchung erhoben und für die Studie aus den Patientenakten in anonymisierter Form erfasst. Für die Routine-Untersuchung wurden zum einen Laborwerte bestimmt, zum anderen die

Einnahme von Medikamenten abgefragt und allgemeine Parameter wie Alter und Gewicht erhoben. Alle Daten wurden anonymisiert in einer Excel-Tabelle gesammelt und statistisch ausgewertet.

Im Einzelnen wurden folgende studienrelevante Daten erfasst:

- Das Geschlecht
- Das Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung
- Die Zahl der Jahre mit diagnostizierter KHK
- Das Gewicht und die Körpergröße zum Zeitpunkt der Untersuchung
- Zustand nach AC(V)B
- Zustand nach PTCA
- Die Teilnahme am DMP KHK
- Die Einnahme von Angiotensin Converting Enzym (ACE)-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor Blockern (ARB)
- Die Einnahme von Betablockern
- Die Einnahme von Statinen
- Die Einnahme von Ezetrol
- Die Einnahme von Fibraten
- Die Einnahme von Thrombozyten-Aggregations-Hemmern oder oralen Antikoagulanzen
- Die Einnahme von Diuretika
- Eine einmalige Blutdruckmessung nach Riva Rocci
- Die Herzfrequenz
- Das Gesamtcholesterin
- Das LDL
- Das HDL
- Die Triglyceride
- Der Blutzucker
- Der HbA_{1c} über eine venöse Blutentnahme mit konventioneller Auswertung
- Der HbA_{1c}, ausgewertet mittels Immunoassay

3 Ergebnisse

3.1 Geschlechter-Verteilung

Das Studienkollektiv setzt sich aus 28 Männern und 10 Frauen zusammen. Dies entspricht anteilig 73,7% Männern und 26,3% Frauen. Von den 10 Frauen nehmen 2 (20%) am DMP KHK teil, 8 Frauen (80%) werden unabhängig vom DMP KHK behandelt. Bei den Männern nehmen 19 (67,9%) nicht und 9 Männer (32,1%) nehmen am DMP KHK teil.

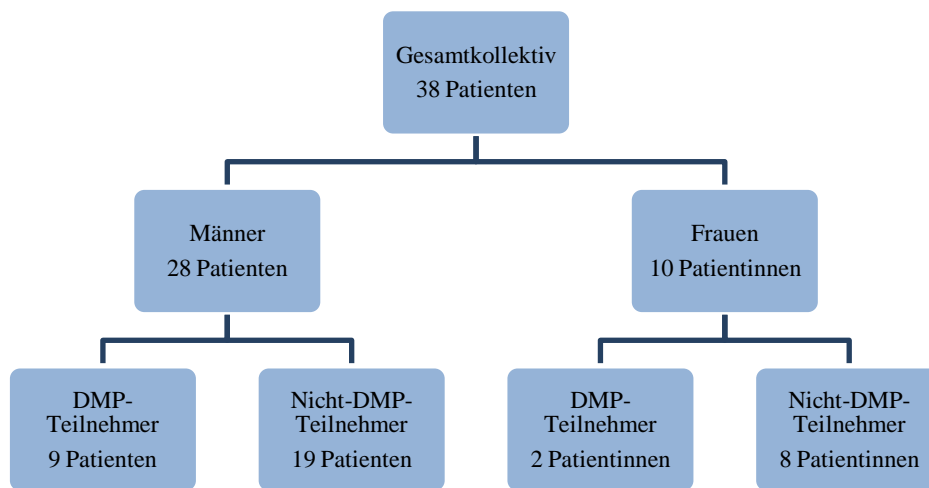


Abbildung 12: Übersicht der Patientenverteilung

3.2 Altersverteilung

Die Altersverteilung der Patienten, deren Daten in die Untersuchung einfließen, setzt sich wie folgt zusammen: Im Mittel sind die Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung 64,1 (± 11) Jahre alt. Der jüngste Patient ist 40 Jahre alt, der Älteste 88 Jahre.

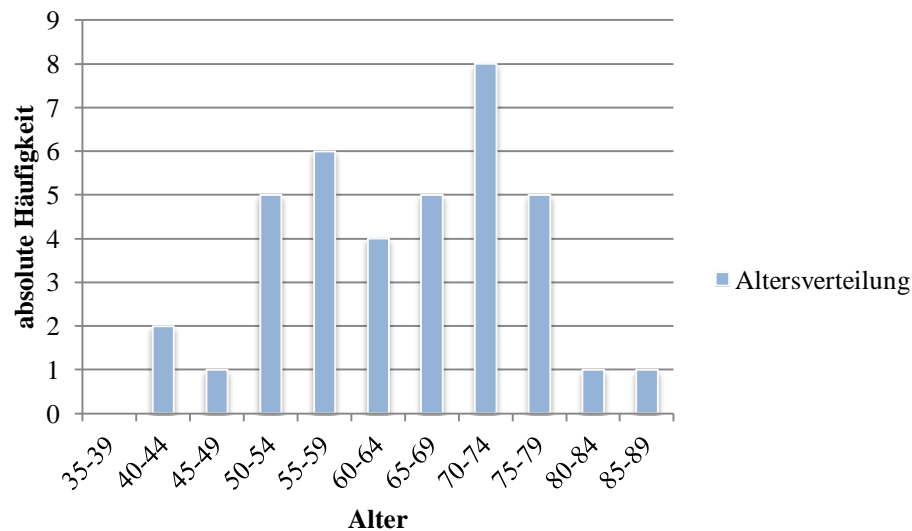


Abbildung 13: Altersverteilung des Patientenkollektivs

Bezieht man in die Berechnung der Altersverteilung das Geschlecht mit ein, so ergibt sich für die Männer ein Mittelwert von 62,5 ($\pm 10,7$) Jahren. Bei den Frauen liegt der Mittelwert bei 68,4 ($\pm 11,1$) Jahren.

In Bezug auf die Teilnahme am DMP KHK berechnet sich für Patienten, die am DMP teilnehmen ein Mittelwert von 67,1 ($\pm 11,8$) Jahren. Die Nicht-DMP-Teilnehmer sind im Mittel 62,8 ($\pm 10,6$) Jahre alt.

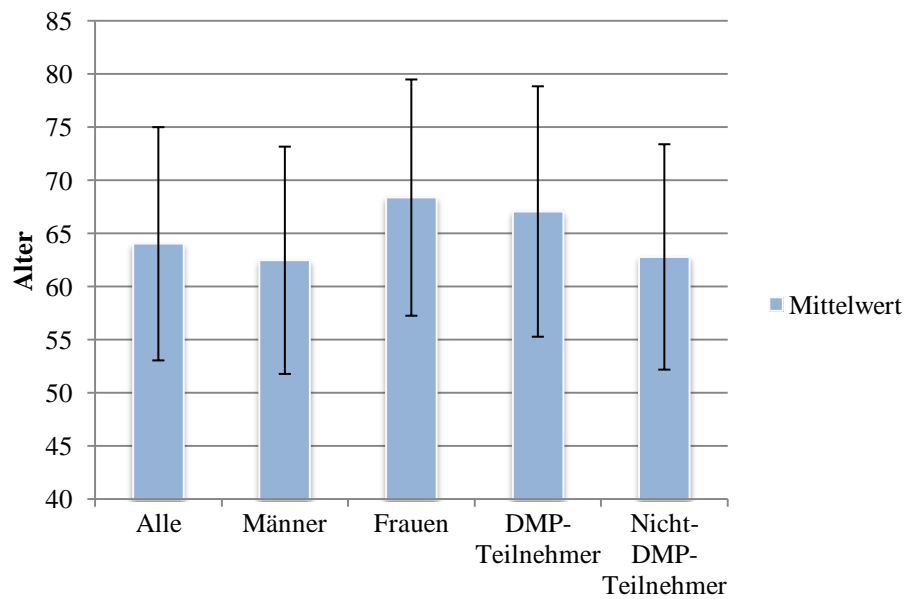


Abbildung 14: Mittelwerte des Alters der Studienteilnehmer mit Standardabweichungen

3.3 Erkrankungsdauer

Im Rahmen der statistischen Auswertung wird erfasst, wie lang Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung aufgrund ihrer KHK in Behandlung sind, bzw. wie lang die KHK bei ihnen bereits diagnostiziert ist. Der Mittelwert bei Einbeziehung aller Patienten liegt bei 7,4 ($\pm 5,7$) Jahren. Die Nicht-DMP-Teilnehmer sind im Mittel 7,4 ($\pm 5,6$) Jahre in Behandlung, DMP-Teilnehmer leben seit durchschnittlich 7,3 ($\pm 6,3$) Jahren mit der Diagnose.

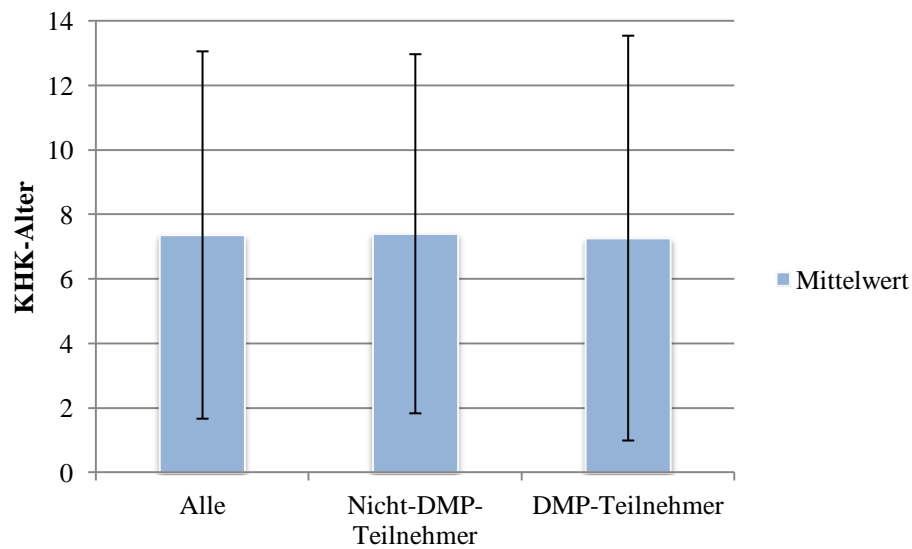


Abbildung 15: Mittelwerte und Standardabweichungen der Erkrankungsdauer

3.4 AC(V)B versus PTCA

Von allen 38 Patienten sind 16 (42,11 %) mittels AC(V)B versorgt, 25 (65,79%) Patienten sind durch PTCA behandelt, 4 (10,5%) Patienten sind sowohl mit PTCA als auch mit AC(V)B therapiert.

In der Gruppe der 11 DMP-Teilnehmer erhielten 4 (36,4%) Patienten in der Vergangenheit eine AC(V)B-Operation, 8 (72,7%) Patienten haben eine PTCA erhalten, 1 (9,1%) Patient ist sowohl mit AC(V)B, als auch PTCA behandelt. Von den 27 Nicht-DMP-Teilnehmern sind 12 (44,4%) Patienten mittels AC(V)B versorgt und 17 (63%) Patienten durch mindestens eine PTCA, 3 (11,1%) Patienten sind sowohl mit AC(V)B als auch PTCA therapiert.

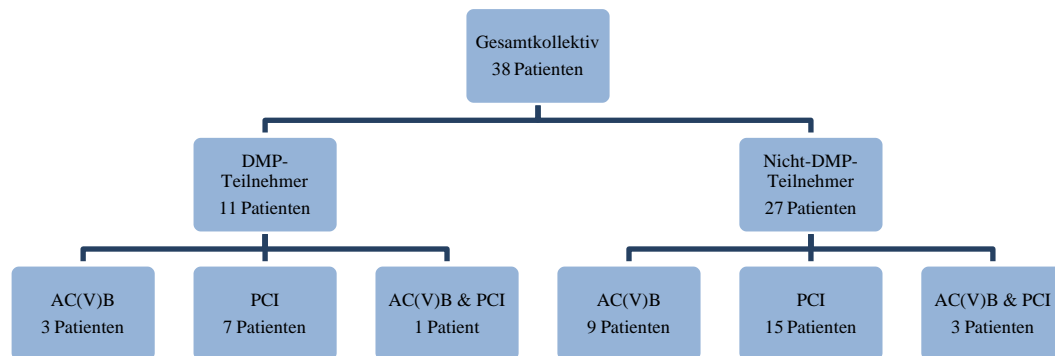


Abbildung 16: Übersicht der Behandlungsart der Patienten

3.5 Medikation

Von 38 Patienten nehmen 34 (89,5%) einen ACE-Hemmer oder einen Angiotensin-Rezeptorblocker. Bei den 4 (10,5%) Patienten, die weder einen ACE-Hemmer noch einen Angiotensin-Rezeptorblocker einnehmen, liegen bei einer Patientin Kontraindikationen für beide Medikamentengruppen vor. Von den 27 Nicht-DMP-Teilnehmern werden 25 (92,6%) Patienten mit ACE-Hemmern bzw. Angiotensin-Rezeptorblockern medikamentös behandelt, 2 (7,4%) Patienten nehmen kein Medikament aus den beiden Medikamentengruppen. In der Gruppe der DMP-Teilnehmer werden 9 (81,8%) von 11 Patienten mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptorblocker therapiert und 2 (18,2%) Patienten nehmen kein Medikament dieser beiden Gruppen ein. Bei einem der beiden Patienten liegen Kontraindikationen vor.

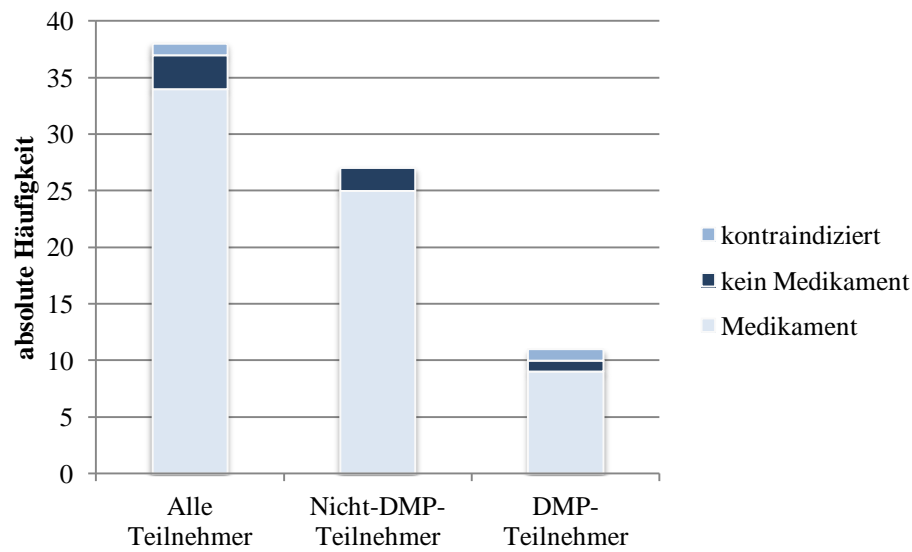


Abbildung 17: Einnahme von ACE-Hemmern bzw. Angiotensin-Rezeptorblockern

28 (73,7%) von 38 Patienten nehmen ein Medikament aus der Gruppe der Betablocker ein. Unter den 10 (26,3%) Patienten, die nicht medikamentös mit einem Betablocker therapiert sind, liegen bei einem Patienten Kontraindikationen vor. In der Gruppe der Nicht-DMP-Teilnehmer sind 21 (77,8%) von 27 Patienten betazell-blockiert, 6 (22,2%) Patienten nehmen keinen Betablocker ein, dabei ist diese Medikamentengruppe bei einem Patienten kontraindiziert. Von den 11 DMP-Teilnehmern nehmen 7 (63,6%) einen Betablocker ein, 4 (36,4%) Patienten nicht.

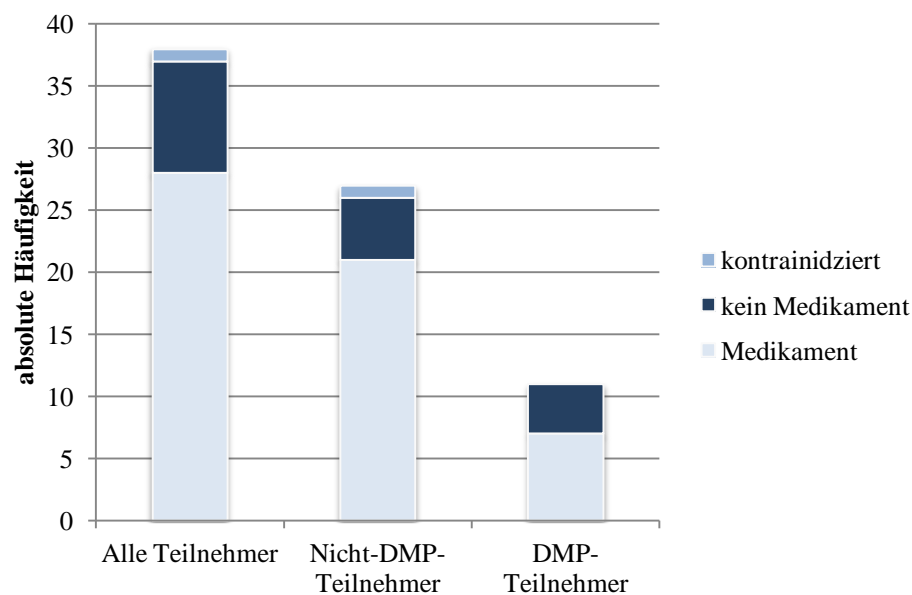


Abbildung 18: Einnahme von Beta-Blockern

Von 38 Patienten nehmen 32 (84,2%) einen CSE-Hemmer ein, 6 (15,8%) Patienten nehmen kein Medikament der Gruppe der Statine ein. Unter den 6 Patienten ist niemand, der ein anderes lipidsenkendes Medikament einnimmt. Bei 5 (13,4%) Patienten wird neben dem Statin zusätzlich Ezetrol eingenommen. Keiner der Patienten nimmt zum Zeitpunkt der Untersuchung ein Fibrat ein. Unter den DMP-Teilnehmern sind 10 (90,9%) mit einem CSE-Hemmer versorgt. 1 (9,1%) Patient nimmt kein Statin ein. In dieser Gruppe nimmt niemand Ezetrol oder ein Fibrat ein. In der Gruppe der Patienten, die nicht im Rahmen des DMP KHK behandelt werden, sind 22 (81,5%) von 27 Patienten mit einem Statin versorgt. 5 (18,5%) Patienten nehmen weder einen CSE-Hemmer noch ein anderes lipidsenkendes Medikament ein. 5 (18,5%) Patienten werden neben dem Statin zusätzlich mit Ezetrol behandelt.

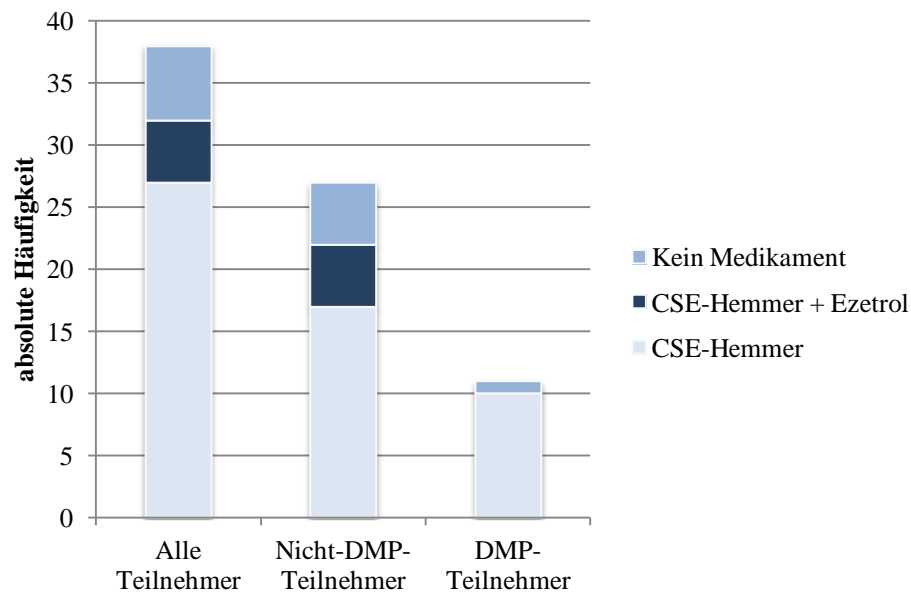


Abbildung 19: Einnahme von cholesterin-senkenden Medikamenten

Alle 38 (100%) Patienten nehmen Medikamente der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer oder der oralen Antikoagulanzen.

Im Gesamtkollektiv nehmen 16 (42,1%) von 38 Patienten ein Diuretikum ein. Unter den DMP-Teilnehmern sind 7 (63,6%) von 11 Patienten mit einem Diuretikum behandelt. In der Gruppe Nicht-DMP-Teilnehmer sind 9 (33,3%) von 27 Patienten medikamentös mit einem Diuretikum therapiert.

3.6 BMI

Für alle Patienten liegt der BMI bei einem Mittelwert von $28,8 (\pm 4,2) \text{ kg/m}^2$. Der mittlere BMI des Patientenkollektivs, das am DMP KHK teilnimmt liegt bei $28,4 (\pm 3,7) \text{ kg/m}^2$. Die Patienten, die nicht teilnehmen, haben einen durchschnittlichen BMI von $28,9 (\pm 4,4) \text{ kg/m}^2$.

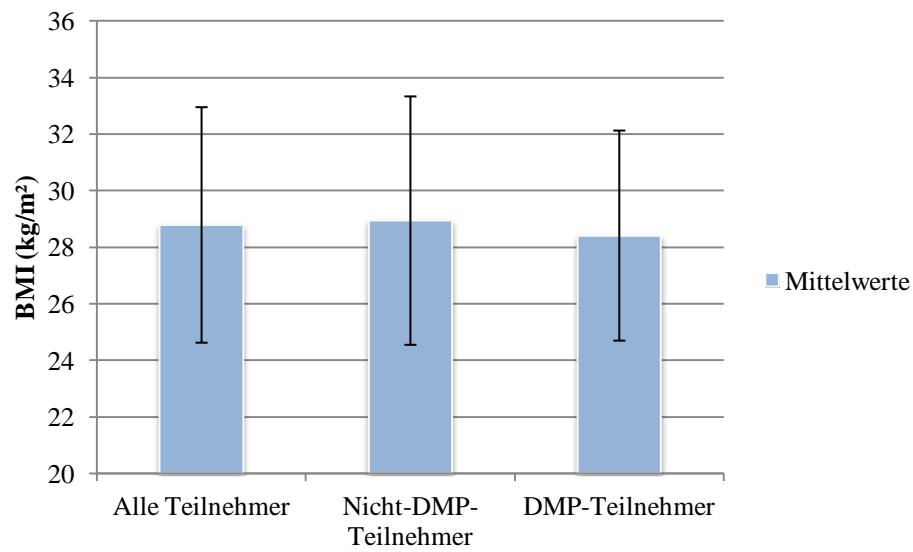


Abbildung 20: Mittelwerte und Standardabweichungen des Body-Mass-Index

Insgesamt sind 7 (18,4%) von 38 Patienten normalgewichtig und haben einen BMI unter 25 kg/m². Niemand leidet an Untergewicht. 2 (18,2%) von 11 DMP-Teilnehmern haben einen BMI kleiner 25 kg/m². In der Gruppe der Nicht-DMP-Teilnehmer haben 5 (18,5%) von 27 Patienten einen BMI im Normbereich.

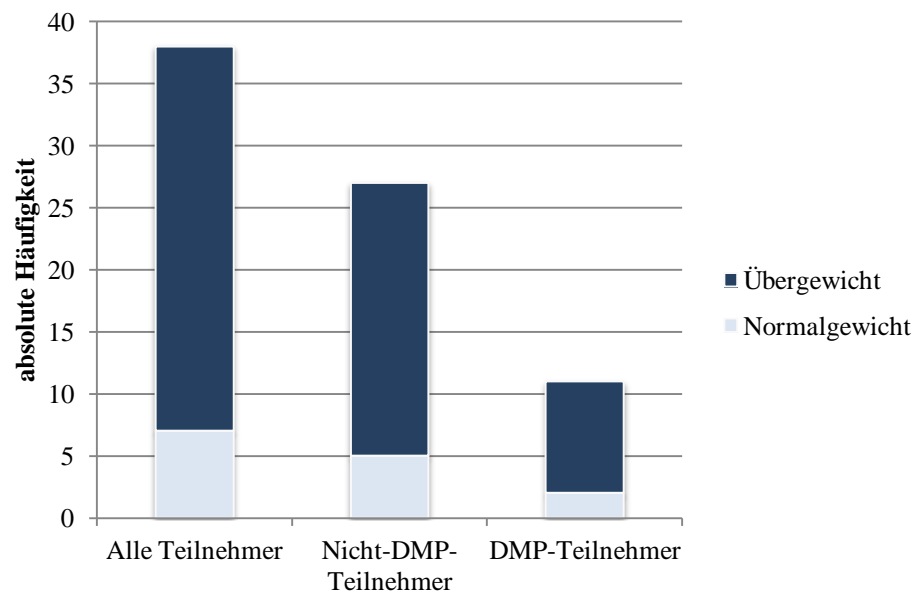


Abbildung 21 Absolute Häufigkeiten des erreichten Ziel-BMI (Normalgewicht)

3.7 Blutdruck und Herzfrequenz

Der Mittelwert des systolischen Blutdrucks liegt im Gesamtkollektiv bei 121,5 (\pm 16,3) mmHg, der diastolische Blutdruck bei 77,2 (\pm 10,2) mmHg. Die Herzfrequenz liegt im Mittel bei 65,8 (\pm 10,2) /min. In der Patientengruppe die nicht am DMP teilnimmt, liegt der Mittelwert des systolischen Blutdrucks bei 123,8 (\pm 16,3) mmHg, der diastolische Blutdruck bei 79,2 (\pm 9,3) mmHg. Die mittlere Herzfrequenz dieser Behandlungsgruppe liegt bei 66,4 (\pm 10,2) /min. Unter den DMP-Teilnehmern ist der Mittelwert des systolischen Blutdrucks bei 115,9 (\pm 15,3) mmHg und der diastolische Blutdruck im Mittel bei 72,2 (\pm 11,2) mmHg. Die mittlere Herzfrequenz liegt bei 64,5 (\pm 10,6) /min.

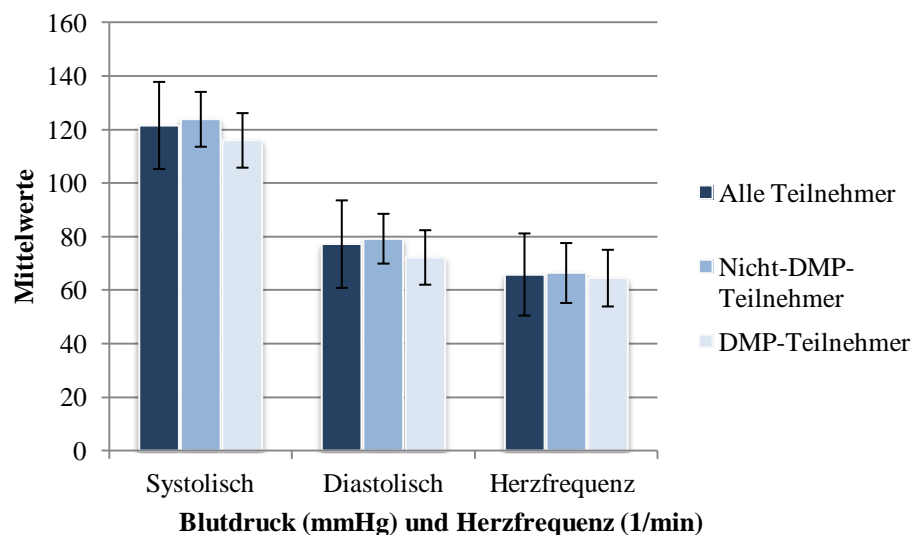


Abbildung 22: Mittelwerte und Standardabweichungen von Blutdruck und Herzfrequenz

Für eine optimale Therapie von KHK-Patienten sollte ein Blutdruck systolisch nicht über 140 mmHg und diastolisch nicht über 90 mmHg liegen [27]. Dieses Kriterium erfüllen im Gesamtkollektiv 34 (89,5%) von 38 Patienten. Unter den Nicht-DMP-Teilnehmern erreichen dies 24 (88,9%) von 27 Patienten. In der Gruppe der DMP-Teilnehmer haben 10 (90,9%) von 11 Patienten einen Blutdruck \leq 140/90.

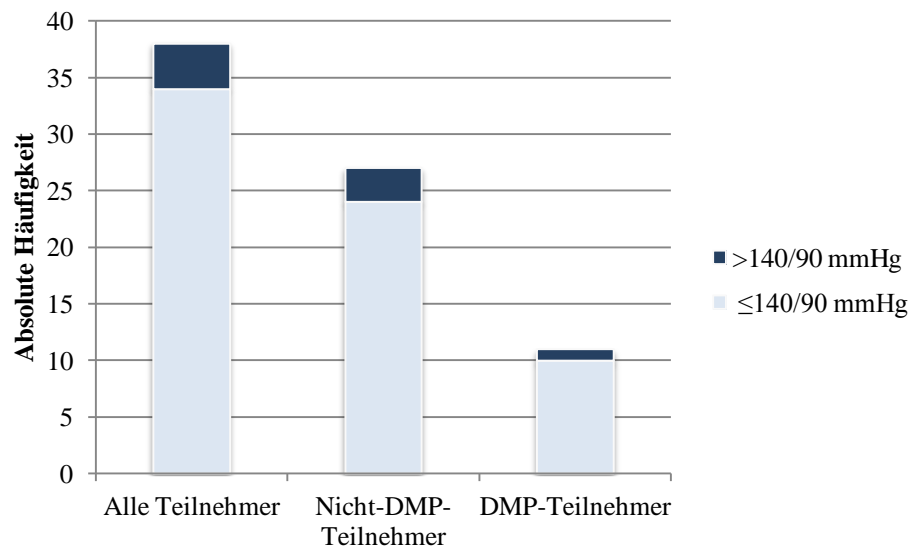


Abbildung 23: Absolute Häufigkeiten des erreichten Zielblutdrucks ($\leq 140/90$ mmHg)

3.8 Lipid-Werte

Für alle Studienteilnehmer ergibt sich eine durchschnittliche Gesamtcholesterinkonzentration von 192,3 ($\pm 55,8$) mg/dl. Die Nicht-DMP-Teilnehmer haben eine mittlere Gesamtcholesterin-Konzentration von 196,0 ($\pm 59,3$) mg/dl. In der Gruppe der DMP-Teilnehmer liegt die mittlere Gesamtcholesterin-Konzentration bei 183,1 ($\pm 47,7$) mg/dl.

Die mittlere LDL-Konzentration aller Studienteilnehmer liegt bei 110,4 ($\pm 46,8$) mg/dl. In der Gruppe der Nicht-DMP-Teilnehmer ergibt sich ein Mittelwert von 114,4 ($\pm 47,8$) mg/dl, wohingegen die DMP-Teilnehmer eine mittlere LDL-Konzentration von 100,5 ($\pm 44,6$) mg/dl haben.

Im gesamten Studienkollektiv errechnet sich der Mittelwert der HDL-Konzentration mit 49,7 ($\pm 9,8$) mg/dl. Die mittlere HDL-Konzentration der Patienten die nicht im Rahmen des DMP behandelt werden liegt bei 51,4 ($\pm 9,4$) mg/dl, wohingegen die DMP-Teilnehmer im Mittel eine HDL-Konzentration von 45,5 ($\pm 9,9$) mg/dl haben.

Der Mittelwert der Triglycerid-Konzentration aller Patienten liegt bei 173,7 ($\pm 106,8$) mg/dl. In der Behandlungsgruppe der Nicht-DMP-Teilnehmer errechnet

sich ein Mittelwert von 169,7 (\pm 99,4) mg/dl. Die DMP-Teilnehmer haben eine mittlere Triglycerid-Konzentration von 183,5 (\pm 128,5) mg/dl.

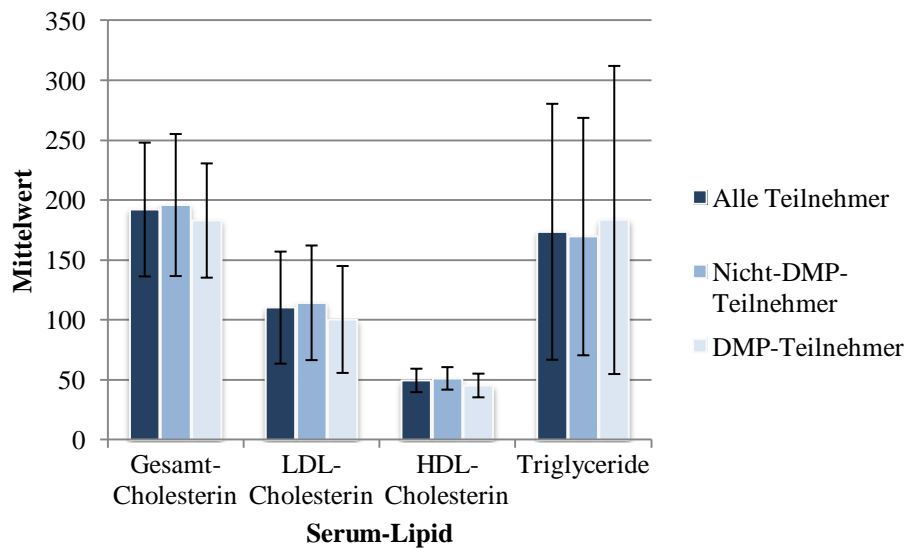


Abbildung 24 Mittelwerte und Standardabweichungen der Serumlipide im Vergleich

Die LDL-Konzentration sollte für KHK-Patienten nach der Leitlinie der deutschen Kardiologiegesellschaft unter 100 mg/dl liegen [27]. Im Gesamtkollektiv haben 15 (39,5%) von 38 Patienten eine LDL-Konzentration unter 100 mg/dl. In der Gruppe der Nicht-DMP-Teilnehmer erreichen 10 (37,0%) von 27 Patienten das Behandlungsziel. Unter den DMP-Teilnehmern haben 5 (45,5%) von 11 Patienten eine LDL-Konzentration unter 100 mg/dl.

Die Empfehlung einer prognostisch günstigen HDL-Konzentration für KHK Patienten liegt bei einer Konzentration über 40mg/dl [27]. Unter allen Patienten erreichen dies 32 (84,2%) Patienten. Die Nicht-DMP-Teilnehmer erzielen in 24 (88,9%) von 27 Fällen eine HDL-Konzentration über 40 mg/dl. Von 11 DMP-Teilnehmern erreichen 8 (72,7%) das Behandlungsziel.

Im Rahmen einer optimalen Behandlung sollte die Triglycerid-Konzentration unter 150 mg/dl liegen [23]. Unter allen Studienteilnehmern erreichen 20 (52,6%) diese Konzentration. Von 27 Nicht-DMP-Teilnehmern haben 14 (51,9%) eine Triglycerid-Konzentration unter 150 mg/dl. In der DMP-Gruppe erzielen 6 (54,5%) von 11 Patienten die gewünschte Konzentration.

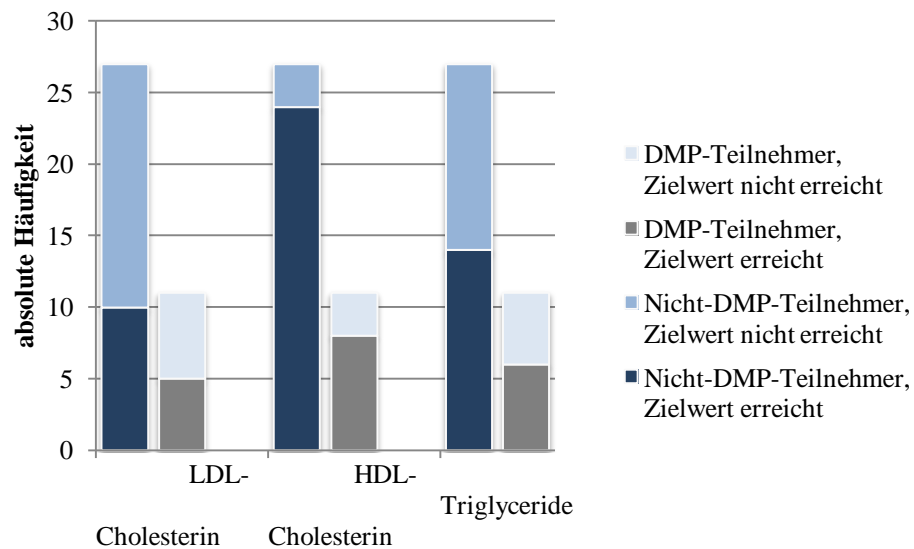


Abbildung 25: Absolute Häufigkeiten der erreichten Zielwerte der Serumlipide

3.9 HbA_{1c}

Der mittlere HbA_{1c}, gemessen mit der konventionellen Methode, liegt für alle Patienten bei 6,0% ($\pm 0,7$). In der Behandlungsgruppe der Nicht-DMP-Teilnehmer liegt der Mittelwert bei 5,9% ($\pm 0,7$) Patienten die am DMP KHK teilnehmen haben im Mittel einen HbA_{1c} von 6,3% ($\pm 0,8$).

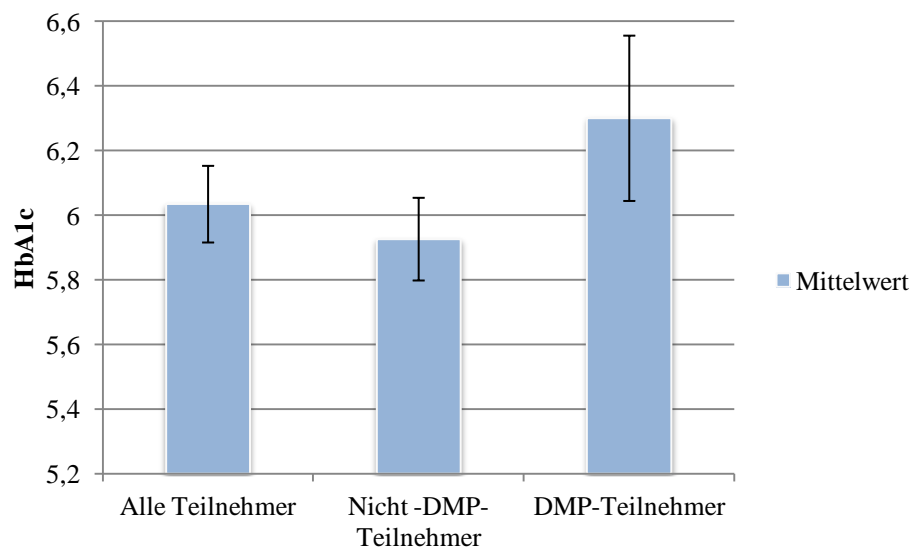


Abbildung 26: Mittelwerte und Standardabweichungen des HbA_{1c}

Die Diagnose eines Diabetes mellitus kann gestellt werden, wenn der $\text{HbA}_{1c} \geq 6,5\%$ ist [18]. Im Gesamtkollektiv haben 30 (78,9%) von 38 Patienten einen $\text{HbA}_{1c} < 6,5\%$. Für 8 (21,1%) Patienten kann die erstmalige Diagnose eines Diabetes mellitus gestellt werden. In der Behandlungsgruppe, die nicht am DMP teilnimmt, haben von 27 Patienten 22 (81,5%) einen HbA_{1c} –Wert $< 6,5\%$, bei 5 Patienten wird die Erstdiagnose eines Diabetes mellitus gestellt. In der DMP-Gruppe haben 8 (72,7%) Patienten von 11 einen HbA_{1c} unterhalb der Diagnosegrenze, 3 (27,3%) Patienten sind bisher nicht diagnostizierte Diabetiker.

3.10 Übersichtstabelle der Ergebnisse

	Alle Teilnehmer	Nicht-DMP-Teilnehmer	DMP-Teilnehmer
Männer (absolut)	28	19	9
Frauen (absolut)	10	8	2
Altesdurchschnitt (Jahre)	64,1 (±11)	62,9 (±10,6)	67,1 (±11,8)
KHK-Alter Durchschnitt (Jahre)	7,4 (±5,7)	7,4 (± 5,6)	7,3 (± 6,3)
AC(V)B (absolut)	12	9	3
PCI (absolut)	22	15	7
AC(V)B und PCI (absolut)	4	3	1
mittlerer Blutdruck (mmHg)	121,5/ 77,2 (± 16,2/10,7)	123,8/79,2 (± 16,3/9,2)	115,9/72,2 (± 15,3/ 11,2)
Blutdruck ≤ 140/90 mmHg (absolut)	34	24	10
mittlere Herzfrequenz (/min)	65,8 (± 10,2)	66,4 (± 10,2)	64,5 (± 10,6)
mittlerer BMI (kg/m ²)	28,8 (± 4,2)	28,9 (± 4,4)	28,4 (± 3,7)
Normalgewicht ; BMI < 25 kg/m ² (absolut)	7	5	2
mittlere Gesamtcholesterinkonzentration (mg/dl)	192,3 (± 55,8)	196 (± 59,3)	183,1 (±47,7)
mittlere LDL-Cholesterinkonzentration (mg/dl)	110,4 (± 46,8)	114,4 (± 47,8)	100,5 (± 44,6)
LDL-Cholesterin <100 mg/dl (absolut)	15	10	5
mittlere HDL-Cholesterinkonzentration (mg/dl)	49,7 (± 9,8)	51,4 (± 9,4)	45,5 (± 9,9)
HDL-Cholesterin >40 mg/dl (absolut)	32	24	8
mittlere Triglyceridkonzentration (mg/dl)	173,7 (± 106,8)	169,7 (± 99,0)	183,5 (± 128,5)
Triglyceride <150 mg/dl (absolut)	20	14	6
mittlerer HbA1c-Wert (%)	6 (± 0,7)	5,9 (± 0,7)	6,3 (± 0,8)
neu entdeckte Diabetiker; HbA1c ≥6,5% (absolut)	8	5	3
Betablocker-Einnahme (absolut), k.i. in Klammern	28 (1)	21 (1)	7
ACE-Hemmer (absolut), k.i. in Klammern	34 (1)	25	9 (1)
Thrombozyten-Aggregationshemmer, bzw. orale Antikoagulanzen (absolut)	38	27	11
CSE-Hemmer (absolut)	27	17	10
Ezetrol (absolut)	5	5	0
Fibrat (absolut)	0	0	0
Diuretikum (absolut)	16	9	7

Abbildung 27: Übersichtstabelle der Ergebnisse

3.11 Vergleich der HbA_{1c} Messungen

Im Rahmen des Dissertationsvorhaben wird untersucht, ob die Ergebnisse der HbA_{1c}-Messung mit dem DCA Vantage von Siemens® mit denen des ADAMS A1c HA-8160 von Arkray® übereinstimmen. Bei dem DCA Vantage handelt es sich um einen Immuno-Assay. Das Gerät von Arkray® bestimmt den Wert mittels Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie. Die Bestimmung durch den ADAMS A1c HA-8160 von Arkray® entspricht der Standardmethode. Der Korrelationskoeffizient beider Methoden liegt bei 0,88. Es wurden 38 HbA_{1c} - Messungen verglichen. Bei Analyse der Daten fiel auf, dass zwei HbA_{1c} - Messungen mit 7,1% nach der Standardmethode und 5,3% mit dem Immunoassay gemessen, weit auseinander liegen. Bestimmt man den Korrelationskoeffizienten ohne diese beiden Werte, also mit 37 Vergleichsdaten, so ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von 0,98.

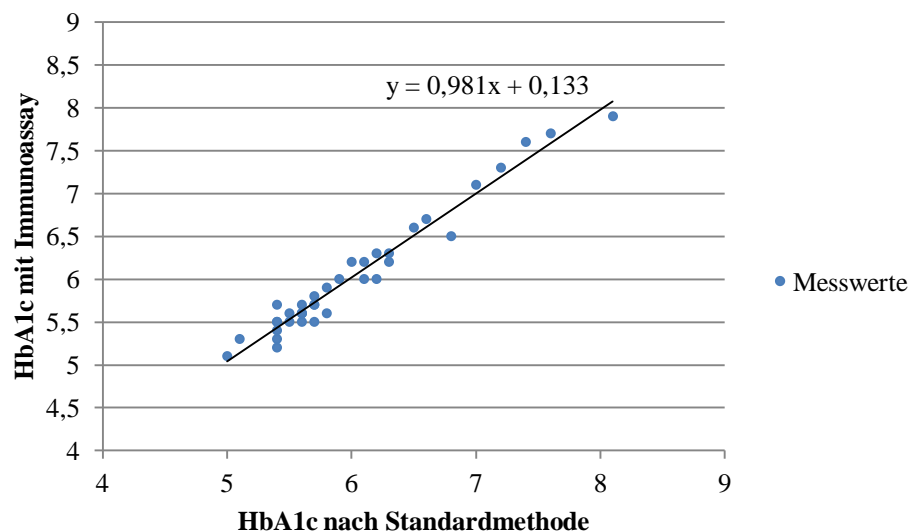


Abbildung 28: Korrelation der gemessenen HbA_{1c}-Werte mittels Immunoassay und Standardmethode.

4 Diskussion

4.1 Einführung

Kardiovaskuläre Erkrankungen, insbesondere die Koronare Herzkrankheit zählen zu den Haupttodesursachen in Deutschland [64]. Es ist bekannt, dass durch eine optimale Therapie mit konsequenter Minimierung der Risikofaktoren die Morbidität und Mortalität gesenkt werden kann.

Das Disease-Management-Programm Koronare Herzkrankheit verfolgt neben wirtschaftlichen Aspekten das Ziel einer strukturierten medizinischen Versorgung unter Berücksichtigung einschlägiger Leitlinien. Modifizierbare Risikofaktoren sollen vermindert werden, um so weiteren kardiovaskulären Ereignissen vorzubeugen. Im vorliegenden Dissertationsvorhaben wird untersucht, inwieweit Patienten, die am DMP KHK teilnehmen, besser therapiert sind, als Patienten, die nicht im Rahmen des DMP behandelt werden. Desweiteren stellt Diabetes mellitus einen der wichtigsten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen dar [60]. Das DCA Vantage von Siemens® bietet eine kostengünstige Methode der Bestimmung des HbA_{1c}. In der vorliegenden Arbeit wird untersucht, ob die gemessenen Werte mit der konventionellen Messmethode übereinstimmen und das Gerät somit ein praktikables Screening-Instrument darstellt. Im Folgenden wird zunächst das DMP KHK diskutiert und am Ende das Immunoassay zur Bestimmung des HbA_{1c}.

4.2 Geschlechter- und Altersverteilung, Dauer der Erkrankung

Das Studienkollektiv setzt sich aus 26,3% Frauen und 73,7% Männern zusammen. Der höhere Anteil von Männern spiegelt das erhöhte Risiko für Männer, an einer KHK zu erkranken, wider [42]. Wie in der Einleitung beschrieben, wirkt bei Frauen vor der Menopause Östrogen protektiv[50, 57, 67]. Am DMP KHK nehmen 20% der Frauen und 32,1% der Männer teil. Bei beiden Geschlechtern überwiegt die Anzahl derer, die nicht am DMP KHK teilnehmen. Das DMP KHK wurde 2003 initiiert. Es ist möglich, dass sich der niedrige Anteil der DMP-Teilnehmer durch die Laufzeit begründen lässt. Durch weitere Untersuchungen zu späteren Zeitpunkten könnte kontrolliert werden, ob sich der Anteil der

Teilnehmer vergrößert, da das Programm von Ärzten und Patienten besser angenommen wird.

Die Patienten sind im Durchschnitt 64,1 (± 11) Jahre alt. Die Männer sind durchschnittlich 5,9 Jahre jünger als die Frauen. Das Risiko an einer KHK zu leiden steigt mit dem Alter bei beiden Geschlechtern an, allerdings liegt das Risiko der Frauen immer unter dem der Männer [44]. Die Patienten, die am DMP teilnehmen sind mit durchschnittlich 62,8 Jahren um 4,3 Jahre jünger als die Patienten, die nicht im Rahmen des DMP behandelt werden (67,1 Jahre). In der Arbeit von Bestehom et al. aus 2009, die sich ebenfalls mit der Effektivität des DMP KHK beschäftigt, zeigte sich kein Altersunterschied zwischen Patienten, die am DMP teilnehmen und denen die nicht teilnehmen [5]. Dem Altersunterschied in der vorliegenden Untersuchung können verschiedene Ursachen zugrunde liegen: Da die Stichprobe relativ klein ist, kann er zufällig entstanden sein. Allerdings ist es auch möglich, dass kein Bias vorliegt und Ärzte dazu neigen vor allem bei jüngeren Patienten eine möglichst optimale Therapie anzustreben und aufgrund dessen ihre Patienten im DMP KHK anmelden.

Die durchschnittliche Erkrankungsdauer zum Zeitpunkt der Erhebung unterscheidet sich kaum zwischen den Patienten die am DMP teilnehmen (7,3 Jahre) und denen die nicht teilnehmen (7,4 Jahre).

4.3 AC(V)B versus PTCA

Es gibt kleinere Unterschiede innerhalb der beiden Behandlungsgruppen was die Anzahl der Patienten angeht, die eine PTCA, AC(V)B oder beides bekommen haben. In der DMP-Teilnehmer-Gruppe ist die Zahl der Patienten, die eine PTCA bekommen haben mit 7/11 (63,6%) Patienten höher als in der Gruppe der Nicht-DMP-Teilnehmer mit 15/27 (55,6%). Der Anteil der Patienten, die mittels AC(V)B versorgt sind, ist in der Gruppe der Nicht-DMP-Teilnehmer mit 9/27 (33,3%) im Vergleich zu 3/11 (27,7%) etwas höher. Patienten, die sowohl mittels PTCA als auch mittels AC(V)B versorgt sind, haben in der DMP-Gruppe mit 1/11 (9,1%), verglichen mit 3/27 (11,1%) einen etwas geringeren Anteil. Eine weitere Untersuchung mit größeren Patientenzahlen wäre notwendig um sicher sagen zu

können, ob Patienten die eine PTCA bekommen haben häufiger am DMP KHK teilnehmen, als Patienten die mittels AC(V)B behandelt sind.

4.4 Medikation

Die medikamentöse Therapie ist ein wichtiger Baustein der Sekundärprävention der KHK. Nach aktuellen Leitlinien sollen folgende Medikamentengruppen, vorausgesetzt es bestehen keine Kontraindikationen, Bestandteil der Therapie von KHK-Patienten sein [11]:

- Lipidsenkende Medikation: Statin, Fibrat oder Ezetimib
- Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern oder oralen Antikoagulanzen
- Einnahme eines Betablockers
- Einnahme eines ACE-Hemmers oder Angiotensinrezeptorblocker unter bestimmten Voraussetzungen

Medikamente aus der Gruppe der Statine, Fibrate oder Ezetimib haben einen günstigen Einfluss auf den Lipidstoffwechsel. In unterschiedlichem Maß tragen sie dazu bei, das LDL-Cholesterin zu senken, das HDL-Cholesterin zu erhöhen und die Triglyceride zu vermindern [13, 28, 39, 51]. In der Gruppe der DMP-Teilnehmer nehmen 10/11 (90,9%) ein lipidsenkendes Medikament, in der Gruppe der Nicht-DMP-Teilnehmer sind es 22/27 (81,5%). Die Patienten, die kein lipidsenkendes Medikament einnehmen haben ausnahmslos erhöhte Cholesterinwerte. Eine Therapie wäre somit angezeigt. Die aktuellen Leitlinien gehen sogar soweit, dass auch Patienten mit normwertigen Blutfetten medikamentös therapiert werden sollten [11]. Kontraindikationen gegen die Medikamente liegen laut Aktenlage bei den Patienten nicht vor. In der DMP-Gruppe nimmt kein Patient neben einem CSE-Hemmer ein weiteres lipidsenkendes Medikament. In der Gruppe, die nicht am DMP teilnimmt, nehmen 5/27 (18,5%) neben dem CSE-Hemmer Ezetimib ein. Eine Kombination beider Medikamente wirkt sich günstig aus, da ein Anstieg der Transferasen durch eine hohe Dosierung des CSE-Hemmers vermieden wird und erhöhte Cholesterinwerte gesenkt werden [28]. Keiner der 38 Patienten nimmt ein Fibrat ein. Es zeigt sich,

dass in der DMP-Gruppe zwar häufiger CSE-Hemmer eingenommen werden, allerdings ist der Anteil der Patienten, die durch zusätzliche Einnahme von Ezetimib eine intensiviertere lipidsenkende Therapie erhalten in der Nicht-DMP-Gruppe größer. Es muss allerdings erwähnt werden, dass der Nutzen von Ezetimib bisher nur vermutet wird. Zum Verfassungs-Zeitpunkt der vorliegenden Arbeit sind die laufenden Studien, die sich mit der Einnahme von Ezetimib beschäftigen noch nicht abgeschlossen. Es bleibt festzuhalten, dass in beiden Behandlungsgruppen die lipidsenkende Therapie durch Kombination der Medikamente intensiviert werden könnte.

Thrombozytenaggregationshemmer senken durch ihre antithrombotische Funktion die Zahl von kardiovaskulären Ereignissen und deren Mortalität. Acetylsalicylsäure ist dabei Medikament der ersten Wahl, bei Kontraindikationen gibt es zum Beispiel mit Clopidogrel Alternativen. Sie sind somit ein wichtiger Bestandteil der Sekundärprophylaxe von KHK Patienten und in den Leitlinien beschrieben[11]. In beiden Behandlungsgruppen dieser Studie nehmen alle Patienten Thrombozytenaggregationshemmer bzw. Mittel zur oralen Antikoagulation ein.

Die positive Wirkung von Betablockern bei Patienten mit manifester KHK wurde in diversen Studien belegt. Eine davon war die BHAT-Studie aus dem Jahr 1982 mit fast 4000 Patienten. Es konnte eine Reduktion der Gesamtmortalität um 26% und eine KHK-bedingte Mortalitätsreduktion um 28% durch die Einnahme von Propranolol bewiesen werden [75]. Die Einnahme von Betablockern ist somit auch ein fester Bestandteil der Leitlinien und sollte, sofern keine absoluten Kontraindikationen vorliegen, zu einer medikamentösen Therapie der KHK gehören. In der Behandlungsgruppe der Nicht-DMP-Teilnehmer nehmen 21/27 (77,8%) einen Betablocker. Bei einem der fünf Patienten die keinen Betablocker einnehmen, liegen Kontraindikationen vor. In der DMP-Gruppe nehmen 7/11 (63,6%) Patienten Betablocker, Kontraindikationen sind nicht bekannt. Im Vergleich schneidet somit die DMP-Gruppe schlechter ab. Bestehorn et al. kamen zu einem anderen Ergebnis. Im Vergleich zur Nicht-DMP-Gruppe werden deutlich mehr Patienten in der DMP-Gruppe mit einem Betablocker therapiert [5].

ACE-Hemmer reduzieren die Morbidität und Mortalität von Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko und sind nach den aktuellen Leitlinien bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz, Patienten nach Myokardinfarkt und mit bestehender Linksherzinsuffizienz, sowie Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko und Hypertonie indiziert. ACE-Hemmer sind zweite Wahl bei Patienten mit bestehender KHK und normaler kardialer Pumpfunktion zur Blutdrucksenkung [11]. Die aktuellen Leitlinien berufen sich dabei auf eine Studie von Braunwald et al. Die PEACE-Studie von Braunwald et al. belegte, dass Patienten nur durch die Blutdruck-Senkung von einem ACE-Hemmer profitieren und für normotensive Patienten mit normaler linksventrikulärer Funktion keinen zusätzlichen Nutzen bringen [20]. Vergleicht man das Ergebnis der PEACE-Studie mit den Ergebnissen der HOPE Studie von Yusuf et al. erscheinen die Ergebnisse zunächst widersprüchlich. Die Begründung liegt nach Braunwald et al. in der Auswahl des untersuchten Patientenkollektivs, bzw. dem Umgang mit weiteren Risikofaktoren der Patienten. In der PEACE-Studie wurden Risikofaktoren für eine KHK (wie zum Beispiel erhöhte Cholesterin-Werte) intensiviert therapiert. Im Vergleich nahmen in der PEACE Studie 72% der Patienten ein lipidsenkendes Medikament ein, in der HOPE-Studie dagegen nur 40% der Patienten. Die im Rahmen dieser Studie erhobenen Patientendaten lassen keine Rückschlüsse auf die kardiale Pumpfunktion und das Bestehen einer arteriellen Hypertonie zu. Somit ist keine Aussage zu treffen, ob bei den Patienten dieser Studie eine medikamentöse Therapie mit einem ACE-Hemmer indiziert ist. In der Routine-Untersuchung, während der die Daten bestimmt wurden, fand zwar eine Blutdruckmessung statt, für die Diagnose einer arteriellen Hypertonie sind allerdings mehrmalige Messungen nötig. Es bleibt festzuhalten, dass in der Patientengruppe, die am DMP teilnimmt 9/11 (81,8%) Patienten einen ACE-Hemmer nehmen, bei einem Patienten liegen Kontraindikationen vor. Im Vergleich dazu nehmen in der Patientengruppe, die nicht am DMP teilnimmt, 25/27 (92,6%) einen ACE-Hemmer.

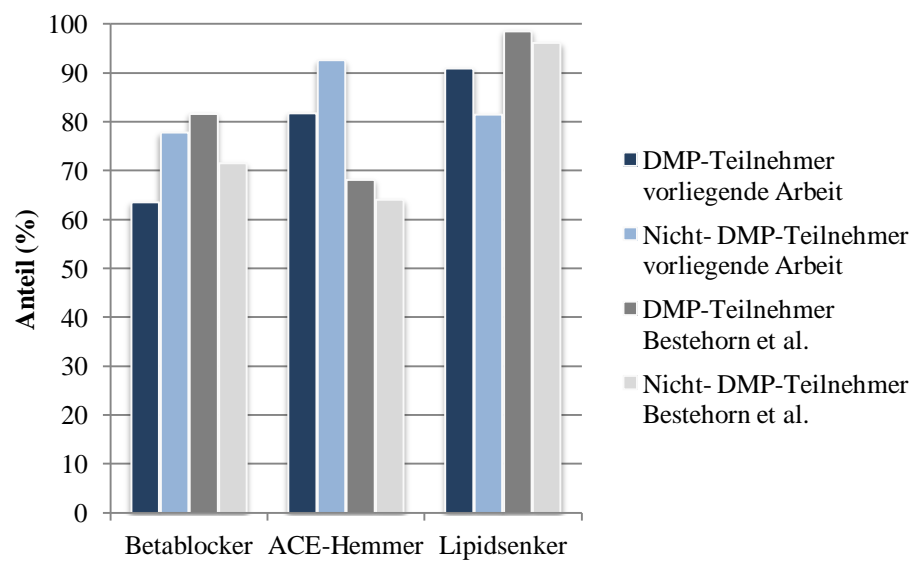


Abbildung 29: Vergleich der Ergebnisse zur medikamentösen Therapie mit den Ergebnissen der Studie von Bestehorn et al. [5]

4.5 BMI

Übergewicht und hier insbesondere ein erhöhter Bauchumfang ist ein wichtiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen. Bei adipösen Patienten kann eine Verminderung des Körpergewichts zur Reduktion von Cholesterin-Werten, Blutdruck sowie zur Stabilisierung eines gestörten Glukosemetabolismus führen [22]. Mit den vorliegenden Patientendaten lässt sich nur der BMI ermitteln, allerdings keine Aussage über den Bauchumfang treffen. Der BMI der Patienten sollte im Normbereich nach WHO-Klassifikation, also zwischen 18,50 und 24,99 kg/m², liegen [71]. In der DMP-Gruppe haben 2/11 (18,2%) Patienten einen normwertigen BMI und einen Mittelwert von 28,4 kg/m² ($\pm 3,7$), in der Patientengruppe der Nicht-DMP-Teilnehmer sind 5/27 (18,5%) Patienten normalgewichtig, der Mittelwert dieser Gruppe beträgt 28,9 kg/m² ($\pm 4,4$). Im DMP KHK ist festgelegt, dass auch nichtmedikamentöse Therapiemaßnahmen eine wichtige Rolle spielen. So sollen Patienten u.a. eine Ernährungsberatung erhalten und zur körperlichen Aktivität angehalten werden. Da in der DMP-Gruppe der BMI der Patienten im Durchschnitt kaum niedriger als in Nicht-DMP-Gruppe ist und im Vergleich ähnlich wenige Patienten einen normwertigen BMI haben, scheint das DMP hier keinen Vorteil zu bringen. Ein möglicher Grund

hierfür wäre, dass Patienten im DMP noch nicht so lang die Diagnose KHK haben, und somit noch an ihrem Körpergewicht arbeiten. Die vorliegenden Daten zeigen allerdings, dass beide Patientengruppen im Mittel ca. 7 Jahre mit der Diagnose leben, also schon genug Zeit für eine Gewichtsreduktion gehabt hätten. Damit Patienten ihr Körpergewicht durch eine gesündere Ernährung und körperliche Aktivität reduzieren, sind verschiedene Faktoren wichtig: Patienten müssen zunächst über das Risiko, das mit dem Übergewicht einhergeht aufgeklärt werden. Dies ist nötig damit Patienten die nötige Compliance entwickeln und ihren Lebensstil dauerhaft umstellen. Wie oben beschrieben, ist die Ernährungsberatung und Aufklärung des Patienten ein Bestandteil des Disease-Management-Programms KHK. Die vorliegenden Daten zeigen allerdings, dass das strukturierte Behandlungsprogramm in dieser Hinsicht keinen Erfolg hat, bzw. die Patienten im Vergleich zur Behandlung außerhalb des DMP nicht mehr compliant sind und ihr Körpergewicht reduziert haben. Zu diesem Ergebnis kamen auch Besthorn et al. Allerdings lagen die durchschnittlichen BMIs mit 27,5, bzw. 27,6 kg/m² insgesamt unter denen des Patientenkollektivs aus der vorliegenden Arbeit [5].

4.6 Blutdruck und Herzfrequenz

Die erhobenen Patientendaten dieser Arbeit stammen aus Patientenakten und wurden im Rahmen einer Routineuntersuchung erfasst und notiert. Dabei wurden auch der Blutdruck und die Herzfrequenz gemessen. Der Blutdruck und die Herzfrequenz zum Zeitpunkt der Untersuchung stellen eine Momentaufnahme dar und unterliegen einigen Fehlerpunkten. Zu nennen ist hier als Beispiel der „Weißkittel-Effekt“, also ein Anstieg des Patientenblutdrucks bei Anwesenheit des Arztes. Es lassen sich somit keine Rückschlüsse auf das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie oder Rhythmusstörung des Patienten treffen. Da die Untersuchung bei beiden Patientengruppen unter gleichen Bedingungen stattfand, ist es dennoch möglich, die gemessenen Werte zu vergleichen und gegebenenfalls eine Tendenz zu erhöhten oder erniedrigten Werten in einer Behandlungsgruppe zu erkennen. Arterielle Hypertonie ist einer der bedeutendsten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen [62]. In der DMP-Behandlungsgruppe liegt der

Mittelwert des Blutdruckes bei 115,9/72,2 mmHg ($\pm 15,3/11,2$) und die Herzfrequenz bei 64,5 /min ($\pm 10,6$). Im Vergleich dazu liegt der Mittelwert der Patienten, die nicht am DMP teilnehmen bei 123,8/79,2 mmHg ($\pm 16,3/9,3$) und die Herzfrequenz bei 66,4 /min ($\pm 10,2$). Der Mittelwert des Blutdruckes und der Herzfrequenz der DMP-Gruppe ist somit niedriger als die Werte der anderen Gruppe. Eine konsequentere Blutdrucktherapie der DMP-Gruppe wäre eine mögliche Begründung. Weitere Untersuchungen mit größeren Patientengruppen und Blutdruck- und Herzfrequenzmessungen über einen längeren Zeitraum wären nötig um das Ergebnis zu überprüfen. Der Blutdruck sollte bei KHK Patienten unter 140/90 mmHg liegen. In der DMP-Gruppe ist dies bei 10/11 Patienten (90,9%) der Fall, in der Patientengruppe der Nicht-DMP-Teilnehmer bei 24/27 Patienten (88,9%). Es zeigt sich also, dass sich hier beide Behandlungsgruppen kaum unterscheiden und die meisten Patienten zumindest in dieser Momentaufnahme einen gut eingestellten Blutdruck haben. Allerdings wäre auch hier eine weitere Untersuchung mit mehrfachen Messungen zu verschiedenen Tageszeitpunkten angebracht.

4.7 Lipid-Werte

Erhöhte Serum-Lipide sind ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen. Insbesondere das LDL-Cholesterin kann Arteriosklerose fördern und auf diesem Weg eine KHK bedingen [48]. Im Zusammenhang mit der Untersuchung wurde den Patienten Blut abgenommen und die Lipid-Werte aus beiden Patientengruppen für das Dissertationsvorhaben verglichen. Das Gesamtcholesterin ist im Mittel in der DMP-Gruppe mit 183,1 mg/dl ($\pm 47,7$) niedriger als bei den Nicht-DMP-Teilnehmern mit 196 mg/dl ($\pm 59,3$). Ebenso ist das LDL-Cholesterin mit 100,5 mg/dl in der DMP-Gruppe im Mittel niedriger als in der anderen Gruppe mit 114,4 mg/dl ($\pm 47,8$). Der Mittelwert der HDL-Cholesterin-Konzentration ist in der DMP-Gruppe mit 45,5 mg/dl ($\pm 9,9$), verglichen mit der Nicht-DMP-Gruppe mit 51,4 mg/dl ($\pm 9,4$), niedriger. Die Triglycerid-Konzentration ist im Gegensatz zu den anderen Serum-Lipiden in der DMP Gruppe mit 183,5 mg/dl ($\pm 128,5$) höher gegenüber 169,7 mg/dl ($\pm 99,0$) in der Nicht-DMP-Gruppe. Wie oben beschrieben ist der Anteil der Patienten, die

lipidsenkende Medikamente nehmen, in der DMP-Gruppe geringfügig größer. Passend dazu scheinen die Cholesterin-Werte in der DMP-Gruppe niedriger als in der Nicht-DMP-Gruppe. Bestehorn et al. kamen in ihrer Arbeit 4 Monate nach Beginn der Studienteilnahme zu einem ähnlichen Ergebnis: Die mittlere LDL-Cholesterin-Konzentration lag in der DMP-Gruppe bei ca. 105 mg/dl, in der Nicht-DMP-Gruppe bei 110 mg/dl. Das durchschnittliche Gesamtcholesterin war ebenfalls in der DMP-Gruppe mit ca. 185 mg/dl niedriger, verglichen mit 193 mg/dl in der Nicht-DMP Gruppe. HDL-Cholesterin unterscheidet sich in der Arbeit von Bestehorn et al. zwischen beiden Gruppen kaum. Die Triglycerid-Konzentration unterscheidet sich bei Bestehorn et al. zwischen beiden Gruppen nur um 3mg/dl zu Gunsten der DMP-Gruppe. Abschließend kann festgehalten werden, dass Patienten im DMP KHK in beiden Untersuchungen niedrigere Cholesterin-Werte haben.

In den Leitlinien werden zur Risikoreduktion Empfehlungen für Zielkonzentrationen des HDL- und LDL-Cholesterins und der Triglyceride gegeben:

- LDL-Konzentration: <100 mg/dl
- HDL-Konzentration: > 40 mg/dl
- Triglycerid-Konzentration: <150 mg/dl

In der DMP-Gruppe erreichen die LDL-Zielkonzentration 5/11 Patienten (45,5%), die HDL-Konzentration 8/11 Patienten (72,7%) und die Triglycerid-Konzentration 6/11 Patienten (54,5). Im Vergleich dazu erreicht die Patientengruppe der Nicht-DMP-Teilnehmer die folgenden Werte: LDL-Zielkonzentration 10/27 Patienten (37,0 %), HDL-Zielkonzentration 24/27 Patienten (88,9%) und die angestrebte Triglycerid-Konzentration 14/27 Patienten (51,8 %). In Anbetracht der geringen Patientenzahlen kann den unterschiedlichen Prozentsätzen nicht zu viel Bedeutung beigemessen werden. Vergleicht man die Ergebnisse allerdings mit der Studie von Bestehorn et al., so zeigt sich, dass auch in dieser Arbeit LDL-Zielwerte in der DMP-Gruppe häufiger erreicht wurden.

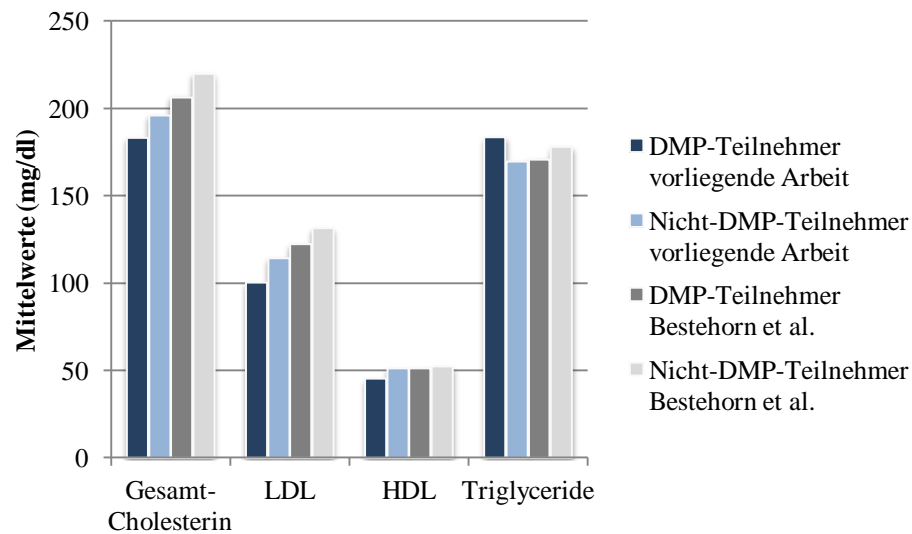


Abbildung 30: Vergleich der mittleren Serum-Lipidkonzentration mit den Ergebnissen der Studie von Bestehorn et al.[5]

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass Patienten in der DMP-Gruppe in Relation zur Nicht-DMP-Gruppe minimal bessere Lipidwerte aufweisen. Dies zeigt sich auch im höheren Patientenanteil in der DMP-Gruppe, der mit lipidsenkenden Medikamenten therapiert ist. Allerdings ist der Anteil der Patienten, der neben einem CSE-Hemmer mit Ezetimib behandelt ist gering. Somit bietet die lipidsenkende Therapie noch Möglichkeiten der Intensivierung und somit Verbesserung der Sekundärprävention.

4.8 HbA_{1c}

Patienten mit gestörtem Glukosemetabolismus haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Dabei sind erhöhte Blutglukose Werte per se ein wichtiger Risikofaktor, korrelieren aber gleichzeitig auch mit anderen Risikofaktoren wie der arteriellen Hypertonie [34]. Ken Gu et al. konnten anhand von Daten aus der NHANES-Studie zeigen, dass das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko bei Diabetikern über die Zeit zwar abgenommen hat, im Vergleich zu Nicht-Diabetikern. Allerdings in wesentlich geringerem Maße [31]. Umso wichtiger ist es, Diabetiker zu erkennen und bestmöglich zu therapieren. Wie oft Diabetiker unter Patienten, die an einer KHK leiden, nicht erkannt werden, zeigte eine Studie aus Schweden [47]. Nur 35 % der untersuchten KHK-

Patienten hatten nach 3 Monaten einen gesunden Glukose-Metabolismus. Als Messverfahren wurde in dieser Studie ein OGTT genutzt. Vergleicht man die Daten mit den Patienten, deren Glukosemetabolismus in der vorliegenden Studie bewertet wird, dann zeigt sich, dass sich das Ergebnis übertragen lässt. Eine bekannte Diabetes mellitus Erkrankung stellte ein Ausschlusskriterium für die Teilnahme an der vorliegenden Untersuchung dar. Zur Bewertung des Glukosemetabolismus wurde der HbA_{1c} herangezogen. Bei einem HbA_{1c} -Wert $\geq 6,5$ % kann die Diagnose eines Diabetes mellitus gestellt werden. In der DMP-Gruppe haben 3/11 Patienten (27,3%) einen Wert $\geq 6,5$ %. In der Patientengruppe, die nicht am DMP teilnimmt, trifft dies auf 5/27 Patienten (18,5%) zu. Dabei muss beachtet werden, dass hier nur die Patienten berücksichtigt werden, die einen manifesten Diabetes mellitus haben und Patienten mit grenzwertig erhöhten Blutzuckerwerten nicht erfasst werden. Im Rahmen der Routineuntersuchung wurde auch der Blutglukose-Spiegel gemessen, allerdings ließ sich aus den Patientenakten nicht entnehmen, welche Patienten nüchtern gemessen wurden und welche nicht nüchtern waren. Somit beziehen sich die Berechnungen hier nur auf den HbA_{1c} -Wert, da dieser unabhängig von der Nahrungsaufnahme ist. Der Mittelwert der DMP-Patientengruppe liegt bei 6,3% ($\pm 0,8$), der Mittelwert der Nicht-DMP- Gruppe liegt bei 5,9% ($\pm 0,7$). Bestehorn et al. kamen in ihrer Arbeit zu einem ähnlichen Ergebnis. In der DMP-Gruppe lag der mittlere HbA_{1c} bei 6,1% und in der Nicht-DMP-Gruppe bei 6,2% [5]. Somit ist in Bezug auf den Glukosemetabolismus kein Vorteil der DMP-Gruppe erkennbar.

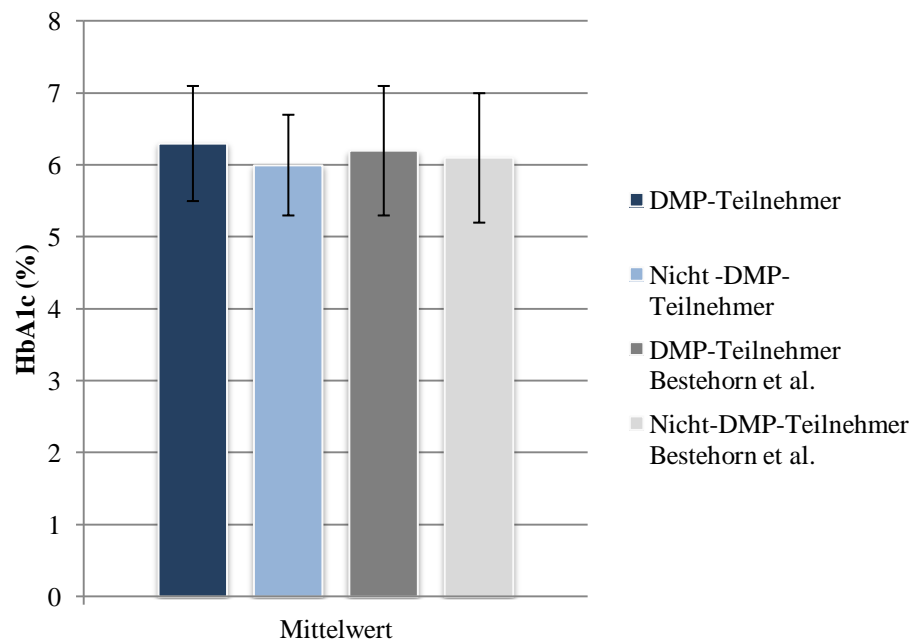


Abbildung 31: Vergleich der mittleren HbA_{1c} -Werte mit den Ergebnissen der Studie von Besthorn et al.[5]

4.9 Zusammenfassende Bewertung des Disease-Management-Programms für Koronare Herzkrankheit

Im Zuge des Dissertationsvorhabens wird untersucht, ob das in 2003 eingeführte Disease-Management-Programm Koronare Herzkrankheit die Sekundärprävention betroffener Patienten verbessert. Die Ergebnisse zeigen, dass sich die Therapie beider Patientengruppen in einigen Bereichen unterscheidet, in anderen Bereichen allerdings identisch ist und DMP-Patienten keinen Vorteil haben. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Unterschiede relativ gering sind, sich allerdings in der medikamentösen Therapie und den Lipidwerten ein Vorteil der DMP-Gruppe zeigt. In Bezug auf Blutdruck, BMI und Glukosemetabolismus ist kein Vorteil der DMP-Gruppe erkennbar. Auffällig sind insbesondere die hohen BMI-Werte in beiden Gruppen und die große Zahl neu entdeckter Diabetiker. Beides können Ansatzpunkte für eine Verbesserung der Sekundärprävention der KHK Patienten sein. Besthorn et al. kamen in ihrer Studie von 2009 zu ähnlichen Ergebnissen. Die Fragestellung ihrer Studie war ähnlich der Fragestellung dieser Arbeit. Das Patientenkollektiv bestand aus

45.873 Patienten aus ganz Deutschland, die Daten wurden von 6551 niedergelassenen Ärzten erhoben. Die Studie ergab, dass Patienten im Rahmen des DMP eine bessere Behandlung erfahren als Patienten, die nicht am DMP teilnehmen. Insbesondere LDL-Zielwerte wurden in der DMP-Gruppe häufiger erreicht als in der Nicht-DMP-Gruppe [5]. In der Studie von Bestehorn et al. sind die Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen ausgeprägter als in den Ergebnissen der hier vorliegenden Arbeit. Um die Ergebnisse beider Studien vergleichen zu können muss beachtet werden, dass unterschiedliche Ausgangspunkte vorlagen. Das Patientenkollektiv von Bestehorn et al. kam aus ganz Deutschland. Es ist davon auszugehen, dass ein großer Anteil der Patienten aus urbanen Gegenden kommt. Das Patientenkollektiv dieser Studie setzt sich ausschließlich aus Bewohnern einer ländlichen Gegend zusammen. Das Patientenverhältnis zwischen Patienten auf dem Land und ihrem Hausarzt ist wahrscheinlich konstanter als zwischen städtischer Bevölkerung und ihrem Hausarzt. Durch die breitere Arztdichte in der Stadt kommt es häufiger zu Hausarztwechseln. Der Landarzt kennt seine Patienten und deren Krankheitsgeschichte in den meisten Fällen schon über Jahrzehnte und kann somit auch ohne ein strukturiertes Behandlungsprogramm eine gute abgestimmte Therapie in die Wege leiten. Dies wäre ein möglicher Grund für die geringeren Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen in der vorliegenden Untersuchung. Weitere Studien mit mehr Patientendatensätzen sind nötig um zu untersuchen, ob es sich bestätigt, dass Patienten in ländlichen Gebieten durch strukturierte Behandlungsprogramme weniger stark profitieren, als Patienten in Stadtgebieten. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass das DMP KHK ein guter Ansatz ist, die Sekundärprävention der KHK zu verbessern. In Bezug auf die medikamentöse Therapie und die Cholesterinwerte scheint das DMP erfolgreicher zu sein als eine Therapie ohne strukturiertes Behandlungsprogramm. Nicht-medikamentöse Therapiemaßnahmen bieten noch Verbesserungspotenzial, insbesondere Maßnahmen zur Gewichtsreduktion können noch optimiert werden. Allerdings hängt dieser Faktor am stärksten von der Compliance des Patienten ab und ist somit nur bis zu einem gewissen Grad von außen beeinflussbar. Ein weiterer wichtiger Punkt ist das Erkennen von Patienten mit gestörtem

Glukosemetabolismus. Im Rahmen der Routineuntersuchung, auf deren Daten die vorliegende Arbeit beruht, wurden viele Diabetiker neu entdeckt. Auch in der Patientengruppe, die am DMP teilnimmt, gab es mehrere Patienten, die an einem nicht diagnostizierten Diabetes mellitus litten. Im Folgenden wird diskutiert, ob die Bestimmung des HbA_{1c} mit dem DCA Vantage von Siemens® möglicherweise dazu beitragen kann, diese Patienten zu erkennen und so zu einer Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren führen kann.

4.10 Vergleich der HbA_{1c} -Messungen

Der HbA_{1c} -Wert spiegelt die mittlere Höhe des Blutzuckers der letzten 8 Wochen wider. Dieser Wert ist unabhängig davon, ob der Patient nüchtern oder postprandial ist. In 2010 wurde der HbA_{1c} -Wert als Diagnosekriterium in die Leitlinien der Deutschen-Diabetes-Gesellschaft aufgenommen [18]. Zum Zeitpunkt des Recherche-Beginns für die vorliegende Arbeit wurde die Bestimmung des HbA_{1c} zu Diagnosezwecken kritisch diskutiert. Zum einen können Faktoren wie Schwangerschaft oder eine Eisenmangelanämie den HbA_{1c} -Wert beeinflusst, zum anderen ist die Bestimmung im Vergleich zur Blutzucker-Messung teurer [41]. Die Standardmethode zur Messung des HbA_{1c} ist die Bestimmung mittels Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie. In der vorliegenden Studie diente hierfür ADAMS A1c HA-8160 von Arkray®. Zum Vergleich wurde der HbA_{1c}-Wert aus der gleichen Blutprobe mit dem DCA Vantage von Siemens® bestimmt. Es handelt sich um ein halbautomatisches Immunoassay. Durch den geringeren apparativen und personellen Aufwand können die Kosten der Messung verringert werden. Im Vergleich beider Messverfahren errechnet sich ein Korrelationskoeffizient von 0,88. Bei der Auswertung der Daten fiel eine starke Differenz in einem Datenpaar auf (7,1% nach Standardmethode und 5,3% nach Immunoassay). Der starke Unterschied kann verschiedene Ursachen haben. Zum einen ist es möglich, dass in einer der beiden Messungen ein Fehler vorlag, zum anderen ist es möglich, dass ein Übertragungsfehler in die Patientenakten vorliegt, der HbA_{1c} somit richtig gemessen, aber der falsche Wert notiert wurde. Dies ist bei der Bestimmung mit dem DCA-Vantage von Siemens® möglich, da zum damaligen Zeitpunkt der Wert im Gerät abgelesen werden musste und in der

Patientenakte notiert wurde. Es kann nicht mehr nachvollzogen werden, wo der Fehler liegt. Werden diese beiden Werte aus der Analyse heraus gerechnet ergibt sich ein deutlich höherer Korrelationskoeffizient von 0,98. Die Messgenauigkeit des DCA Vantage wurde bereits in Untersuchungen bestimmt: Szymezak et al. verglichen die Messwerte des Geräts mit einem Standardverfahren, genutzt wurde EDTA-Blut. Der Korrelationskoeffizient betrug in der Untersuchung 0,92 [65]. Im Handbuch des DCA-Vantage ergaben Vergleichsuntersuchungen verschiedene Korrelationen: Die schlechtestes Korrelation betrug 0,89 und die beste 0,94. Hier wurde auch zwischen Kapillarblut und venösem Blut unterschieden. Es scheint keinen signifikanten Unterschied zu geben, ob kapilläres oder venöses Blut verglichen wird [61].

Für die Bestimmung des HbA_{1c} mit dem DCA Vantage von Siemens® wurde Blut aus der allgemeinen Blutentnahme genommen. Ein Vorteil des Geräts besteht allerdings darin, dass keine venöse Blutentnahme erfolgen muss, sondern Kapillarblut, zum Beispiel aus der Fingerbeere für eine Bestimmung des HbA_{1c} ausreichend ist. Nachdem das Blut mit einer Glaskapillare aufgefangen und zusätzlich zur Messkassette in das Gerät gesteckt wird, laufen alle weiteren Schritte automatisch ab. Die Bestimmung des HbA_{1c} ist somit kaum aufwendiger als eine Blutzuckermessung. Vor allem für Hausarztpraxen kann dieses Messverfahren eine einfache Screeningmaßnahme zum Erkennen von Patienten mit Diabetes darstellen. Mit einer einmaligen Bestimmung des HbA_{1c} kann eine sicherere Bewertung des Glukosemetabolismus eines Patienten getroffen werden als mit einer einmaligen Blutzuckermessung. Bei grenzwertig erhöhten HbA_{1c} - Werten kann eine weitere Diagnostik in die Wege geleitet werden. In diversen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass viele Diabetiker gar nicht als solche diagnostiziert sind. Auch im Kontext der vorliegenden Arbeit wurden viele Diabetiker neu entdeckt und diagnostiziert, obwohl die Patienten schon seit mindestens einem Jahr aufgrund ihrer KHK behandelt werden und vermutlich seit längerer Zeit einen gestörten Glukosemetabolismus haben. Zur Sekundärprävention spielt ein ausgeglichener Glukosemetabolismus eine große Rolle. Dennoch wurde erst in der Routineuntersuchung eine Diabetes mellitus Erkrankung diagnostiziert. Das vereinfachte Messverfahren kann dazu beitragen,

Diabetiker früher und häufiger zu erkennen und somit kardiovaskuläre Risikofaktoren zu verringern.

5 Zusammenfassung

Kardiovaskuläre Erkrankungen, insbesondere die Koronare Herzkrankheit, führen die Todesursachenstatistiken in Industrienationen an [64]. Viele Risikofaktoren der Erkrankung, wie zum Beispiel ein gestörter Glukosemetabolismus sind beeinflussbar. Um die Sekundärprävention zu verbessern, gleichzeitig aber auch eine wirtschaftliche Behandlung zu gewährleisten wurde 2003 das Disease-Management-Programm Koronare Herzkrankheit initiiert. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob ein signifikanter Unterschied in der Nachbehandlung zwischen Patienten, die innerhalb des Disease-Management-Programms Koronare Herzkrankheit behandelt werden, und denen, die nicht am Disease-Management-Programm teilnehmen besteht. Desweiteren wurde ein Immunoassay zur Bestimmung des HbA_{1c} auf seine Eignung als mögliches Screeninginstrument, zur Erkennung von Patienten mit gestörtem Glukosemetabolismus, untersucht. Das untersuchte Patientenkollektiv setzte sich aus 38 Patienten zusammen. Einschlusskriterien der Untersuchungen waren eine stabile KHK und eine PTCA oder AC(V)B vor mindestens einem Jahr. Ausgeschlossen wurden Patienten mit diagnostiziertem Diabetes mellitus und Patienten mit instabiler KHK. Die Daten wurden während einer Routineuntersuchung erhoben und durch Akteneinsicht für die vorliegende Arbeit erfasst. 11 Patienten wurden im Rahmen des Disease-Management-Programms behandelt, 27 nahmen nicht am Behandlungsprogramm teil. Die Ergebnisse zeigten, dass die Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen gering sind: In Bezug auf Glukosemetabolismus, BMI und Blutdruck bildeten sich keine Vorteile der DMP Gruppe ab. Lediglich die gemessenen Lipidwerte und die medikamentöse Therapie scheinen in der DMP Gruppe etwas besser zu sein. Die Ergebnisse wurden mit einer Arbeit von Bestehorn et al. verglichen. Es zeigte sich, dass in der bundesweiten Studie mit über 45000 Patienten die Unterschiede zwischen beiden Gruppen ausgeprägter waren. Eine mögliche Begründung liegt in den unterschiedlichen Ausgangsbedingungen beider Arbeiten: Das in der vorliegenden Arbeit

untersuchte Patientenkollektiv bestand aus Patienten einer sehr ländlichen Region, die in der Arbeit von Bestehorn et al. untersuchten Patienten stammen hauptsächlich aus urbanen Gegenden. Man kann vermuten, dass auf dem Land die Bindung an den Hausarzt enger ist als in der Stadt. Als Folge kann ein Hausarzt, der seinen Patienten schon über Jahrzehnte kennt auch ohne ein strukturiertes Behandlungsprogramm eine auf den Patienten abgestimmte Sekundärprävention gewährleisten.

Auffällig war der große Anteil übergewichtiger Patienten und die hohe Zahl von 8 neu diagnostizierten Diabetikern. Beide Punkte bieten Potenzial die Sekundärprävention zu verbessern. Ein mögliches Instrument hierfür könnte das Immunoassay DCA Vantage von Siemens® sein. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob das Gerät zur Bestimmung des HbA_{1c} ein praktikables Verfahren darstellt um Diabetiker frühzeitig zu erkennen und behandeln zu können. Das Messverfahren ist sehr genau und kaum aufwendiger als eine Blutzuckerbestimmung. Dies könnte unter anderem dazu beitragen die Sekundärprävention bei KHK-Patienten zu verbessern.

6 Summary

Cardiovascular diseases, especially coronary heart disease are the most frequent causes of death. For this reason it is important to treat modifiable risk factors as best as possible to improve secondary prevention. In 2003 the German Disease Management Program for coronary heart disease was introduced. Within the scope of this thesis it is analyzed in how far patients in the disease management program are treated in a better way than patients who do not take part in that program. Data of 38 patients were analyzed. 11 of these patients took part in the disease management program, 27 patients did not. It can be shown that in most parts there was no difference between both groups. Only blood lipids and some parts of medication were treated slightly more consequent within the DMP. The results are compared to the results of another study which was conducted by Bestehorn et al. [5] in 2009. About 45,000 patients were examined in order to compare patients participating in a DMP and patients who were treated outside the DMP. The results are similar to the results in the thesis at hand, however in the

study of Bestehorn et al. the benefits for the patients who took part in the DMP were greater. Another aim of this thesis was the analysis of an immunoassay that allows easier measurement of the HbA_{1c} in comparison to standardized measurement methods. The results show, that the new method is as exact as the standardized measurement. In addition it is as practicable as a blood glucose monitoring, i.e. it is a good method to identify diabetics and provide them with an appropriate therapy.

7 Literaturverzeichnis

1. Alberti KGMM, Zimmet PZ (1998) Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. *Diabetic Medicine* 15:539-553
2. Ambrose JA, Barua RS (2004) The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: An update. *Journal of the American College of Cardiology* 43:1731-1737
3. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, Kastelein JJP, Bittner V, Fruchart J-C (2007) HDL Cholesterol, Very Low Levels of LDL Cholesterol, and Cardiovascular Events. *New England Journal of Medicine* 357:1301-1310
4. Beevers DG (2004) Epidemiological, pathophysiological and clinical significance of systolic, diastolic and pulse pressure. *Journal of Human Hypertension* 18:531-533
5. Bestehorn K, Jannowitz C, Karmann B, Pittrow D, Kirch W (2009) Characteristics, management and attainment of lipid target levels in diabetic and cardiac patients enrolled in Disease Management Program versus those in routine care: LUTZ registry. *BMC Public Health* 9:280
6. Braun W (1996) Disease Management - Definitionen, Konzepte und Umsetzung. Qualitätssicherung, Pharmakoökonomie und Disease Management. Schaltenbrand R., Witten/Herdecke
7. Bruhn HD, R. FU (1999) Lehrbuch der Labormedizin, 1 edn. Schattauer, Stuttgart
8. Bundesministerium für Gesundheit (2009) Zwanzigste Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (20. RSA-ÄndV). Bundesanzeiger Verlag, Bundesgesetzblatt
9. Bundesversicherungsamt Disease-Management-Programme (DMP).
10. Bundesversicherungsamt (2013) Zulassung der Disease-Management-Programme (DMP) durch das Bundesversicherungsamt (BVA).
11. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Vereinigung (2010) Nationale Versorgungsleitlinie KHK.

12. Canadian Cardiovascular Society (2011) Canadian Cardiovascular Data Dictionary.
13. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM (2004) Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine* 350:1495-1504
14. Care Continuum Alliance (CCA) Definition of Disease Management.
15. Dawber TR, Moore FE, Mann GV (1957) II. Coronary Heart Disease in the Framingham Study. *American Journal of Public Health* 47:4-24
16. DeBusk RF, Miller NH, Superko HR, Dennis CA, Thomas RJ, Lew HT, Berger WE, Heller RS, Rompf J, Gee D, Kraemer HC, Bandura A, Ghandour G, Clark M, Shah RV, Fisher L, Taylor CB (1994) A Case-Management System for Coronary Risk Factor Modification after Acute Myocardial Infarction. *Annals of Internal Medicine* 120:721-729
17. Dekker JM, Gorman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CDA, Bouter LM, Heine RJ (2005) Metabolic Syndrome and 10-Year Cardiovascular Disease Risk in the Hoorn Study. *Circulation* 112:666-673
18. Deutsche Diabetes Gesellschaft (2010) Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. Thieme, Diabetologie und Stoffwechsel, pp 107-192
19. Deutsche Hochdruckliga e.V. (2008) Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie.
20. E. Braunwald (co-chair) MAPc-c, M. Domanski, S. Fowler, M. Rice, Y. Rosenberg, Committee S, — Members of the Executive Committee and M. Dunlap GF, N. Geller, B. Gersh, A. Goldberg, J. Hsia, M., Limacher AM, P. Mills, J. Rouleau, J. Warnica, A. Wasserman (2004) Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Stable Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine* 351:2058-2068
21. E. Braunwald MAP, M. Domanski, S. Fowler, M. Rice, Y. Rosenberg (2004) Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Stable Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine* 351:2058-2068
22. Eckel RH, Krauss RM (1998) American Heart Association Call to Action: Obesity as a Major Risk Factor for Coronary Heart Disease. *Circulation* 97:2099-2100

23. Expert Panel on Detection E, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (2001) Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA: The Journal of the American Medical Association 285:2486-2497
24. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, Giles WH, Capewell S (2007) Explaining the Decrease in U.S. Deaths from Coronary Disease, 1980–2000. New England Journal of Medicine 356:2388-2398
25. Genest JJ, McNamara JR, Salem DN, Schaefer EJ (1991) Prevalence of risk factors in men with premature coronary artery disease. The American Journal of Cardiology 67:1185-1189
26. Gerber Y, Rosen LJ, Goldbourt U, Benyamini Y, Drory Y (2009) Smoking Status and Long-Term Survival After First Acute Myocardial Infarction: A Population-Based Cohort Study. Journal of the American College of Cardiology 54:2382-2387
27. Gohlke H, al e (2001) Empfehlungen zur umfassenden Risikoverringerung für Patienten mit koronarer Herzerkrankung, Gefäßerkrankungen und Diabetes. Zeitschrift für Kardiologie:148-149
28. Goldberg AC, Sapre A, Liu J, Capece R, Mitchel YB, Ezetimibe Study G (2004) Efficacy and Safety of Ezetimibe Coadministered With Simvastatin in Patients With Primary Hypercholesterolemia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Mayo Clinic Proceedings 79:620-629
29. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Östergren J, Pfeffer MA, Swedberg K (2003) Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. The Lancet 362:772-776
30. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, Brewer HB, Jr., Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC, Jr., Stone NJ (2004) Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. Circulation 110:227-239
31. Gu K, Cowie CC, Harris MI (1999) Diabetes and Decline in Heart Disease Mortality in US Adults. JAMA: The Journal of the American Medical Association 281:1291-1297

-
32. Hauner H, Bramlage P, Losch C, Steinhagen-Thiessen E, Schunkert H, Wasem J, Jockel K-H, Moebus S (2008) Prevalence of obesity in primary care using different anthropometric measures - Results of the German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS). *BMC Public Health* 8:282
 33. HB R, SJ R, D C, SJ F, SW A (1999) Gemfibrozil for the Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Men with Low Levels of High-Density Lipoprotein Cholesterol. *New England Journal of Medicine* 341:410-418
 34. Henry P, Thomas F, Benetos A, Guize L (2002) Impaired Fasting Glucose, Blood Pressure and Cardiovascular Disease Mortality. *Hypertension* 40:458-463
 35. Hunter DJ, Fairfield G (1997) Managed care: Disease management. *British Medical Journal* 315:50-53
 36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (2010) Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP KHK.
 37. Israeli Society for Prevention of Heart Attacks (2000) Secondary Prevention by Raising HDL Cholesterol and Reducing Triglycerides in Patients With Coronary Artery Disease : The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation* 102:21-27
 38. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh J, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork A, Smith B, Zanchetti A (2004) Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *The Lancet* 363:2022-2031
 39. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart J-C, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJP, Shepherd J, Wenger NK (2005) Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *New England Journal of Medicine* 352:1425-1435
 40. Libby P, Plutzky J (2002) Diabetic Macrovascular Disease: The Glucose Paradox? *Circulation* 106:2760-2763
 41. Little RR, Sacks DB (2009) HbA_{1c}: how do we measure it and what does it mean? *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity* 16:113-118
 42. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D (1999) Lifetime risk of developing coronary heart disease. *The Lancet* 353:89-92

43. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen J, Manttari M, Heinonen O, Frick M (1992) Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation* 85:37-45
44. Marma AK, Lloyd-Jones DM (2009) Systematic Examination of the Updated Framingham Heart Study General Cardiovascular Risk Profile. *Circulation* 120:384-390
45. Mehnert H, Standl E, Usadel K-H, Häring H-U (2003) *Diabetologie in Klinik und Praxis*, 5 edn. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
46. Müller MJ, Reinehr T, Hebebrand J (2006) Prävention und Therapie von Übergewicht im Kindes- und Jugendalter. *Deutsches Ärzteblatt* 103:334-341
47. Norhammar A, Tenerz Å, Nilsson G, Hamsten A, Efendíc S, Rydén L, Malmberg K (2002) Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *The Lancet* 359:2140-2144
48. O'Keefe JH, Jr., Cordain L, Harris WH, Moe RM, Vogel R (2004) Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: Lower is better and physiologically normal. *Journal of the American College of Cardiology* 43:2142-2146
49. Oreopoulos A, McAlister FA, Kalantar-Zadeh K, Padwal R, Ezekowitz JA, Sharma AM, Kovesdy CP, Fonarow GC, Norris CM (2009) The relationship between body mass index, treatment, and mortality in patients with established coronary artery disease: a report from APPROACH. *European Heart Journal* 30:2584-2592
50. Parini P, Angelin B, Rudling M (1997) Importance of Estrogen Receptors in Hepatic LDL Receptor Regulation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 17:1800-1805
51. Pearson TA, Laurora I, Chu H, Kafonek S (2000) The Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP): A Multicenter Survey to Evaluate the Percentages of Dyslipidemic Patients Receiving Lipid-Lowering Therapy and Achieving Low-Density Lipoprotein Cholesterol Goals. *Arch Intern Med* 160:459-467
52. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, Rouleau J-L, Køber L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM (2003) Valsartan, Captopril,

-
- or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction, or Both. *New England Journal of Medicine* 349:1893-1906
53. Price JF, Mowbray PI, Lee AJ, Rumley A, Lowe GDO, Fowkes FGR (1999) Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease; Edinburgh Artery Study. *European Heart Journal* 20:344-353
 54. Prugger C, Heuschmann P, Keil U (2006) Epidemiologie der Hypertonie in Deutschland und weltweit. *Herz* 31:287-293-293
 55. Robert Koch Institut Gesundheit in Deutschland aktuell- Telefonische Gesundheitssurvey (GEDA) 2009.
 56. Roche Diagnostics GmbH (2005) Handbuch Cobas INTEGRA 400 plus. Roche Diagnostics
 57. Roeters van Lennep JE, Westerveld HT, Erkelens DW, van der Wall EE (2002) Risk factors for coronary heart disease: implications of gender. *Cardiovascular Research* 53:538-549
 58. Rubins H, Robins S, Collins D, Fye S, Anderson S (1999) Gemfibrozil for the Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Men with Low Levels of High-Density Lipoprotein Cholesterol. *New England Journal of Medicine* 341:410-418
 59. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, Boekholdt SM, Khaw K-T, Gudnason V (2007) Triglycerides and the Risk of Coronary Heart Disease: 10 158 Incident Cases Among 262 525 Participants in 29 Western Prospective Studies. *Circulation* 115:450-458
 60. Selvin E, Coresh J, Golden SH, Brancati FL, Folsom AR, Steffes MW (2005) Glycemic Control and Coronary Heart Disease Risk in Persons With and Without Diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Archives of Internal Medicine* 165:1910-1916
 61. Siemens Healthcare Diagnostics Inc. (2008) Zur Verwendung mit DCA™ Analysesystemen, Assay zur quantitativen Bestimmung von Hämoglobin A1c in Blut.
 62. Sipahi I, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Wolski KE, Nicholls SJ, Balog C, Crowe TD, Nissen SE (2006) Effects of Normal, Pre-Hypertensive, and Hypertensive Blood Pressure Levels on Progression of Coronary Atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology* 48:833-838

63. Staessen JA, Wang J, Bianchi G, Birkenhäger WH (2003) Essential hypertension. *The Lancet* 361:1629-1641
64. Statistisches Bundesamt Todesursachenstatistik 2011.
65. Szymezak J, Leroy N, Lavalard E, Gillery P (2008) Evaluation of the DCA Vantage analyzer for HbA1c assay. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 46:1195-1198
66. Tobe SW, Clase CM, Gao P, McQueen M, Grosshennig A, Wang X, Teo KK, Yusuf S, Mann JFE, on behalf of the OaTI (2011) Cardiovascular and Renal Outcomes With Telmisartan, Ramipril, or Both in People at High Renal Risk: Results From the ONTARGET and TRANSCEND Studies. *Circulation* 123:1098-1107
67. Tostes RC, Nigro D, Fortes ZB, Carvalho MHC (2003) Effects of estrogen on the vascular system. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 36:1143-1158
68. Turner RC, Holman RR, Cull CA, Stratton IM, Matthews DR, Frighi V, Manley SE, Neil A, McElroy H, Wright D, Kohner E, Fox C, Hadden D (1998) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet* 352:837-853
69. von Eckardstein A, Nofer J-R, Assmann G (2001) High Density Lipoproteins and Arteriosclerosis : Role of Cholesterol Efflux and Reverse Cholesterol Transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21:13-27
70. Weintraub WS, Spertus JA, Kolm P, Maron DJ, Zhang Z, Jurkowitz C, Zhang W, Hartigan PM, Lewis C, Veledar E, Bowen J, Dunbar SB, Deaton C, Kaufman S, O'Rourke RA, Goeree R, Barnett PG, Teo KK, Boden WE (2008) Effect of PCI on Quality of Life in Patients with Stable Coronary Disease. *New England Journal of Medicine* 359:677-687
71. World Health Organisation (2004) Global Database on Body Mass Index.
72. World Health Organization (1999) Guidelines for the Management of Hypertension. *Journal of Hypertension* 17:151-183
73. Yusuf S (2000) Effects of an Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor, Ramipril, on Cardiovascular Events in High-Risk Patients. *New England Journal of Medicine* 342:145-153

-
74. Yusuf S, et al (2000) Effects of an Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor, Ramipril, on Cardiovascular Events in High-Risk Patients. *New England Journal of Medicine* 342:145-153
 75. β -Blocker Heart Attack Trial Research Group (1982) A Randomized Trial of Propranolol in Patients With Acute Myocardial Infarction. *The Journal of the American Medical Association* 247:1707-1714

8 Abbildungs-und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Entwicklung des BMI zwischen 1960 und 2040. Modifiziert nach Müller et al. [46]	4
Abbildung 2: 10-Jahres-Riskio für kardiovaskuläre Ereignisse hypothetischer Männer und Frauen verschiedenen Alters mit Risikofaktoren, die konstant dem nationalen Durchschnitt entsprechen (Nicht-Raucher, keine Diabetiker und keine bekannten Hypertoniker) basierend auf Daten der Framingham-Studie. Modifiziert nach Marma et al. [44]	8
Abbildung 3: Zusammenhang zwischen systolischem Blutdruck (SBP) und Veränderungen im arteriosklerotischen Plaque-Volumen. Modifiziert nach Sipahi et al.[62].....	11
Abbildung 4: Kumulative Mortalität von KHK-Patienten bei Einnahme eines Placebo im Vergleich zur Einnahme von Propranolol. (N=Anzahl der beobachteten Patienten). Modifiziert nach Pratt et al. [75]	13
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve von Hoch-Risiko Patienten. Aufgetragen ist der Anteil der Patienten die einen Myokard-Infarkt oder Apoplex erlitten bzw. aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses verstorben sind. Das relative Risiko von Ramipril gegenüber Placebo betrug 0,78 (95% KI, 07-0,86). Modifiziert nach Yusuf et al.[74].....	14
Abbildung 6: KHK-Event-Raten in Sekundärpräventiven Studien. Die Event-Raten stehen in direktem proportionalen Zusammenhang zur LDL-Konzentration. Modifiziert nach O’Keefe et al. [48].....	17
Abbildung 7: BMI Klassifikation der WHO [71].....	20
Abbildung 8: BMI deutscher Männer und Frauen. [32] Modifiziert nach Hauner et al.	21
Abbildung 9: Übersicht über die verschiedenen Disease-Management-Programme	28
Abbildung 10: Einschluss- und Ausschlusskriterien	35
Abbildung 11: Messprinzip des DCA Vantage [61].....	41
Abbildung 12: Übersicht der Patientenverteilung	43

Abbildung 13: Altersverteilung des Patientenkollektivs	44
Abbildung 14: Mittelwerte des Alters der Studienteilnehmer mit Standardabweichungen.....	45
Abbildung 15: Mittelwerte und Standardabweichungen der Erkrankungsdauer ..	46
Abbildung 16: Übersicht der Behandlungsart der Patienten	47
Abbildung 17: Einnahme von ACE-Hemmern bzw. Angiotensin- Rezeptorblockern	48
Abbildung 18: Einnahme von Beta-Blockern	49
Abbildung 19: Einnahme von cholesterin-senkenden Medikamenten	50
Abbildung 20: Mittelwerte und Standardabweichungen des Body-Mass-Index...	51
Abbildung 21 Absolute Häufigkeiten des erreichten Ziel-BMI (Normalgewicht)	51
Abbildung 22: Mittelwerte und Standardabweichungen von Blutdruck und Herzfrequenz.....	52
Abbildung 23: Absolute Häufigkeiten des erreichten Zielblutdrucks ($\leq 140/90$ mmHg).....	53
Abbildung 24: Mittelwerte und Standardabweichungen der Serumlipide im Vergleich	54
Abbildung 25: Absolute Häufigkeiten der erreichten Zielwerte der Serumlipide.	55
Abbildung 26: Mittelwerte und Standardabweichungen des HbA _{1c}	55
Abbildung 27: Übersichtstabelle der Ergebnisse.....	57
Abbildung 28: Korrelation der gemessenen HbA _{1c} -Werte mittels Immunoassay und Standardmethode.....	58
Abbildung 29:Vergleich der Ergebnisse zur medikamentösen Therapie mit den Ergebnissen der Studie von Bestehorn et al. [5]	64
Abbildung 30: Vergleich der mittleren Serum-Lipidkonzentration mit den Ergebnissen der Studie von Bestehorn et al.[5]	68
Abbildung 31: Vergleich der mittleren HbA _{1c} -Werte mit den Ergebnissen der Studie von Bestehorn et al.[5].....	70

9 Abkürzungsverzeichnis

AC(V)B	Aorto-Coronarer-(Venen)-Bypass
ACB	Aorto-coronarer-Bypass
ACE	Angiotensin Converting Enzym
ADP	Adensoindiphosphat
APPROACH	Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (Studie)
ARB	Angiotensin Rezeptor Blocker
ATP	Adenosintriphosphat
Beta-Blocker	Beta-Adrenorezeptor-Blocker
BHAT	Beta-Blocker Heart Attack Trial (Studie)
BMI	Body-Mass-Index
CCA	Care Continuum Alliance
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CHARM	Candesartan in Heart Failure- Assesment of Reduction in Mortality and Morbidity (Studie)
CHD	Coronary Heart Disease (Koronare Herzkrankheit)
COURAGE-	Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (Studie)
CSE-Hemmer	Cholesterinsyntheseenzymhemmer
d.h.	das heißt
DMAA	Disease Management Association of America
DMP	Disease-Management-Programm
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EPIC-Norfolk	European Prospective Investigation of Cancer (Studie)
HDL	High Density Lipoprotein (Lipoprotein hoher Dichte)
HDL-C	HDL-Cholesterin
HOPE	Heart Outcomes Prevention Evaluation (Studie)
IGT	Impaired Glucose Tolerance

KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
k.i.	kontraindiziert
LDL	Low density Lipoprotein (Lipoprotein niederer Dichte)
LDL-C	LDL-Cholesterin
NADP ⁺	oxidiertes Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
NADPH	reduziertes Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
NCEP: ATP III	National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (Studie)
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey (Studie)
NO	Stickstoffmonoxid
OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
ONTARGET	Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial (Studie)
PCI	Percutaneous coronary intervention/ Perkutane Koronare Intervention
PEACE	Preventing of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition (Studie)
PEG	Polyethylenglykol
PROVE-IT	Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy (Studie)
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
RIVA	Ramus interventricularis anterior
RKI	Robert Koch-Institut
RSV-ÄndV	Verordnung zur Änderung Risikostruktur-Ausgleichsverordnung
SBP	Systolic Blood Pressure (systolischer Blutdruck)
SGB	Sozialgesetzbuch
TNT	Treating to New Targets (Studie)

TRANSCEND	Telmisartan Randomizes Assessment Study in ACE Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease (Studie)
UK	United Kingdom
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel

10 Einheitenverzeichnis

%	Prozent
dl	Deziliter
g	Gramm
kg	Kilogramm
l	Liter
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
min	Minute
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
mmol	Millimol
mol	Mol
nm	Nanometer

11 Verzeichnis der akademischen Lehre

Meine akademischen Lehrer im Rahmen meines Studiums an der Philipps Universität Marburg waren in alphabetischer Reihenfolge die Damen und Herren:

Adamkiewicz, Aumüller, Bartsch, Basler, Baum, Becker, Brehm, Brödje, Cetin, Claus, Czubayko, Daut, Dietrich, Donner-Banzhoff, Eilers, Engenhardt-Cabillic, Feuser, Galambos, Graz, Gress, Grosse, Grundmann, Grzeschik, Hasilik, Hertl, Hesterberg, Hilt, Höffken, Hofmann, Hoyer, Jerrentrup, Kann, Kill, Kircher, Klose, Knobloch, Koolman, Krones, Lill, Lohoff, Luckmann, Maier, Maisch, Maisner, Mandrek, Maschuw, Moll, Moosdorf, Mueller, Müller, Mutters, Neumüller, Oertel, Oliver, Opitz, Pagenstecher, Plant, Quint, Renz, Richter, Riße, Roelcke, Ruchholtz, Sahmland, Schade, Schäfer, Schmidt, Schofer, Schrader, Seitz, Sekundo, Steinfeldt, Steiniger, Stief, Tryba, Vogelmeier, Wagner, Weihe, Westermann, Wulf

12 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt...

... Prof. Dr. med. Moosdorf, Chefarzt/Direktor der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit durchzuführen.

... Dr. med. Claus, Chefarzt der Abteilung für Innere Medizin der Asklepios Klinik in Melsungen, für die Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

... meinen Eltern, die mir mein Studium ermöglicht und mich immer mit Rat und Tat unterstützt haben.

... meiner Schwester und meinem Lebensgefährten, die mir stets Rückhalt gaben.